TITRES

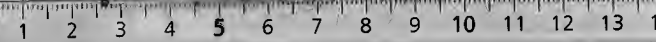
ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr JEAN CAMUS

PARIS
G. JACQUES, ÉDITEUR
14, RUE HAUTEFEUILLE, 14
—
1907



TITRES SCIENTIFIQUES ET FONCTIONS

PRÉPARATEUR DES TRAVAUX PRATIQUES DE PHYSIOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DEPUIS 1899
INTERNE DES HOPITAUX, 1899-1903
LAURÉAT DU CONCOURS DE MÉDAILLE D'OR DE L'INTERNAT, 1903
(*Mention honorable*)
DOCTEUR EN MÉDECINE, 1903
LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE, MÉDAILLE D'ARGENT, 1903
MENTION TRÈS HONORABLE, ACADÉMIE DE MÉDECINE, *Prix Desportes*, 1903
MENTION HONORABLE ACADÉMIE DE MÉDECINE, *Prix Herpin*, 1903
LAURÉAT DE L'INSTITUT (ACADÉMIE DES SCIENCES), PRIX MONTYON, 1903
LAURÉAT DE L'INSTITUT (ACADÉMIE DES SCIENCES), PRIX LALLEMAND, 1904
LAURÉAT DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE, PRIX LABORDE, 1906

SERVICES RENDUS DANS L'ENSEIGNEMENT

PRÉPARATEUR BÉNÉVOLE DES TRAVAUX PRATIQUES DE PHYSIOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS, 1897-1899
DÉMONSTRATIONS PRATIQUES DE PHYSIOLOGIE COMME PRÉPARATEUR TITULAIRE
DEPUIS 1899
CONFÉRENCES DE SÉMIOLOGIE FAITES EN 1905 ET 1906 A L'HOPITAL
SAINT-ANTOINE, SERVICE DU D[r] LE NOIR
CONFÉRENCES SUR LES FONCTIONS ET LES MALADIES DE L'ESTOMAC
FAITES EN 1906 A L'HOPITAL SAINT-ANTOINE, SERVICE DU D[r] LE NOIR

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

CLASSÉS PAR ORDRE CHRONOLOGIQUE

1900

Action globulicide de certaines urines (Collab. avec M. Pagniez, *Société de Biologie*, 20 octobre).

Influence de l'acidité et de l'alcalinité de certaines urines (Collab. avec M Pagniez, *Société de Biologie*, 17 novembre).

1901

D'un pouvoir agglutinant de certains sérums humains pour les globules rouges de l'homme (Collab. avec M. Pagniez, *Société de Biologie*, 2 mars).

Sur un cas de volumineux diverticule de Meckel (Collab. avec M. Matry, *Société anatomique*, 29 mars).

Un cas d'Hémoglobinurie au cours d'une néphrite chronique par l'action hémolysante de l'urine (Collab. avec M. Pagniez, *Société médicale des Hôpitaux*, 26 avril).

Syphilis aortique, dilatation du vaisseau et rupture valvulaire probable (Collab. avec M. P. E. Launois, *Société médicale des Hôpitaux*, 21 juin).

Méningite cérébro-spinale bénigne à marche cyclique chez des adolescents (Collab. avec M. P E. Launois, *Société médicale des Hôpitaux*, 21 juin).

Variabilité de l'alexine dans les sérums pathologiques, existence d'une substance antihémolysante dans le sérum humain (Collab. avec M. Pagniez, *Société de Biologie*, 6 juillet).

Au sujet d'une sensibilisatrics dans le sérum des tuberculeux (Collab. avec M. Pagniez, *Société de Biologie*, 6 juillet).

Action globulicide des urines, hémoglobinurie d'origine urinaire (Collab. avec M. Pagniez, *Journal de physiologie et de pathologie générale*, juillet).

Action destructive ds l'éthéro-bacilline pour les globules rouges, action empêchante du sérum humain (Collab. avec M. Pagniez, *Société de Biologie*, 26 octobre).

1902

Alexine et sensibilisatrice dans le sérum et dans quelques liquides pathologiques, leur action sur les globules rouges ds l'homms (Collab. avec MM. P. E. Launois et Pagniez, *Société médicale des Hôpitaux*, 17 janvier).

Des substances hémolysantss dans leurs applications à la cliniqus (Collab. avec MM. P. E. Launois et Pagniez, *Presse médicale*, 22 janvier).

Action de l'urine sur l'hémoglobine (Collab. avec M. Pagniez, *Société de Biologie*, 26 avril).

Recherches sur les propriétés hémolysantes du sérum humain (Collab. avec M. Pagniez, *Société de Biologie*, 17 mai).

Influence de l'excitation du sympathique cervical sur l'snsemble de la réfraction ds l'œil (Collab. avec M. F. Terrien, *Société de Biologie*, 24 mai).

Recherches sur lss propriétés hémolysantes et agglutinantss du sérum humain (Collab. avec M. Pagniez, *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, volume X fascicule V et VI).

Hémoglobinurie d'origine musculaire (Collab. avec M. Pagniez, *C. R. Académie des Sciences*, 11 août.

Un cas de zona à topographie rigoureusement radiculaire dss trois premières racines lombaires, avec troubles de ls sensibilité dans le même territoire (Collab. avec M. Armand-Delille, *Société de Neurologie*, 6 novembre).

Présentation d'une pièce ds volumineux cholestéatome du cervelet (Collab. avec M. Armand-Delille, *Société de Neurologie*, 6 novembre).

Hémoglobinurie musculaire (Collab. avec M. Pagniez. *C. R. Académie des Sciences*, 1[er] décembre).

1903

Etude des effets thérapeutiques de la Caféine, de la Digitale, et de la Théobromine, à l'aide de la Cryoscopie (Collab. avec M. P. Le Noir, *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, janvier).

Contracture fonctionnelle, ayant simulé une contracture d'origine pottique, existant depuis 5 mois chez une fillette de 14 ans guérie en 48 heures par l'isolement (Collab. avec M. Armand-Delille, *Société de Pédiâtrie*, janvier).

Zona à topographie radiculaire, lésions des racines postérieures (Collab. avec M. Armand Delille, *Société de Neurologie*, 5 février).

Examen cytologique du liquide cephalo-rachidien dans le tabès (Collab. avec M. Armand-Delille, *Revue Neurologique*, 28 février).

Les hémoglobinuries (étude pathogénique), ouvrage de 125 pages (Naud éditeur, 1903, thèse).

Fixation de l'oxyde de carbone sur l'hémoglobine du muscle (Collab. avec M. Pagniez, *Société de Biologie*, 27 juin).

Méningisme et puérilisme mental paroxystiques chez une hystérique (Collab. avec M. Dupré, *Revue de Neurologie*, 15 juillet).

Tabès juvénile hérédo-syphilitique et crises gastriques (Collab. avec M. Chiray, *Société de Neurologie*, 3 décembre).

1904

Isolement et Psychothérapie, traitement de l'hystérie et de la neurasthénie, pratique de la rééducation morale et physique (en collab. avec M. Pagniez, 1 vol. de 400 pages, Alcan éditeur).

Hypohémoglobinie musculaire (Collab. avec M. Pagniez, *Société de Biologie*, 16 avril).

Hypohémoglobinie cardiaque (Collab. avec M. Pagniez, *Société de Biologie*, 7 mai).

Influence du système nerveux sur la teneur du muscle en hémoglobine (Collab avec M. Pagniez, *Société de Biologie*, 16 juillet).

1905

Recherches sur les acides gras. Lésions expérimentales (Collab. avec M. Pagniez, *Société de Biologie*, 4 novembre, *C. R. Académie des Sciences*, 6 novembre).

Propriétés acido-résistantes des acides gras (Collab. avec M. Pagniez, *Société de Biologie*, 23 décembre).

Propriétés acido-résistantes des acides gras du bacille tuberculeux (Collab. avec M. Pagniez. *Société de Biologie*, 23 décembre).

1906

Lésions déterminées dans le poumon par les acides gras. Considérations sur la non-spécificité des lésions tuberculeuses (Collab. avec M. Pagniez, *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mai),

Présentation d'un appareil destiné à maintenir le pansement après laparotomie chez le chien (*Société de Biologie*, 22 décembre)

1907

Acides gras et bacille tuberculeux (Collab. avec M. Pagniez, *Presse médicale*, 30 janvier).

INTRODUCTION

Avant de commencer l'exposé des principaux résultats que m'ont fourni mes recherches scientifiques je voudrais classer celles-ci rapidement, espérant donner ainsi une idée d'ensemble de mes travaux.

Mes différentes publications peuvent être divisées en six groupes ;

I. — Recherches sur les éliminations rénales.

II. — Recherches sur l'hémoglobine du muscle.

III. — Recherches sur l'hémolyse.

IV. — Recherches sur le système nerveux.

V. — Recherches sur les acides gras et leurs rapports avec la tuberculose.

VI. — Publications d'ouvrages scientifiques.

I. — Recherches sur les éliminations rénales

Ces travaux comprennent deux parties distinctes.

Dans l'une j'ai étudié chez le lapin et surtout chez le chien l'élimination rénale d'une substance introduite dans la circulation.

La substance qui a servi à mes recherches est l'hémoglobine qu'il est facile de suivre pas à pas, de reconnaître et de doser dans le sang circulant d'abord, dans l'urine ensuite.

J'ai étudié expérimentalement une à une les différentes influences physiologiques et pathologiques qui pouvaient théoriquement modifier cette élimination.

Dans un deuxième ordre de recherches j'ai (en collaboration avec M. P. Le Noir) étudié chez l'homme normal d'abord et chez des malades ensuite, l'influence de différentes substances pouvant modifier les éliminations rénales : la caféine, la digitale, la théobromine.

Les éliminations étudiées ont été celles do l'eau, du chlorure de sodium, celles des molécules élaborées par l'organisme ; enfin l'élimination des molécules considérées dans leur totalité ou diurèse moléculaire totale.

II. — Recherches sur l'hémoglobine du muscle

(En collaboration avec Ph. Pagniez).

Dans ces recherches sont envisagées des questions entièrement nouvelles touchant :

1° L'influence du système nerveux sur la teneur du muscle en hémoglobine ;

2° L'action de l'oxyde de carbone sur l'hémoglobine des muscles striés et sur celle du myocarde ;

3° La production expérimentale d'anémie ou mieux d'hypohémoglobinie des muscles striés et du myocarde ;

4° La mise en liberté de l'hémoglobine musculaire dans l'organisme ; son passage très facile à travers le rein, création d'un type nouveau d'*hémoglobinurie musculaire*.

III. — Recherches sur l'hémolyse

(En collaboration avec Ph. Pagniez).

Dans ce groupe, sont étudiées les actions hémolysantes des sérums humains à l'état normal ou à l'état pathologique, ainsi que les sensibilisatrices, les antihémolysines, les agglutinines (pour les globules rouges) de ces sérums.

Nous avons essayé de bonne heure de transporter dans les recherches cliniques ces connaissances relatives aux propriétés nouvelles des sérums.

Nous avons d'autre part recherché l'action de l'urine sur les globules rouges et sur l'hémoglobine et démontré pour la première fois d'une façon certaine l'existence d'un type d'*hémoglobinurie d'origine urinaire*.

IV. — Recherches sur le système nerveux

J'ai étudié (en collaboration avec M. F. Terrien) l'action de l'excitation électrique du grand sympathique cervical sur l'ensemble de la réfraction

de l'œil. Ces recherches ont été poursuivies chez le lapin, chez le chat et chez un lémurien.

J'ai publié d'autre part (en collaboration avec le Dr P. Armand-Delille) des recherches anatomo-pathologiques établissant (après Head et Campbell) la topographie de zona suivant le trajet des racines rachidiennes.

On trouvera encore dans cette partie des particularités relatives à l'examen du liquide céphalo-rachidien (avec le Dr P. Armand-Delille), au puérilisme mental des hystériques (avec le Dr E. Dupré) à la méningite cérébro-spinale (avec le Dr P.-E. Launois).

V. — Recherches sur les acides gras et leurs rapports avec la tuberculose

(En collaboration avec M. Ph. Pagniez).

Par ces recherches il est établi que les acides gras extraits des graisses végétales ou animales possèdent le pouvoir de résister après coloration (par la méthode de Ziehl ou d'Ehrlich) à la décoloration par les acides forts dilués (pouvoir acido-résistant) fait confirmé depuis par les recherches de M. Gardenghi et de M. Ciaccio ;

2° Que le bacille tuberculeux doit son acido-résistance pour une grande part au moins aux acides gras qui l'entourent ;

3° Que les acides gras provenant d'huiles végétales sont capables de donner par injections dans les tissus et en particulier dans le poumon des lésions intéressantes dont quelques-unes sont analogues à celles de la tuberculose ;

4° Que le bacille tuberculeux agit, pour une part, dans les tissus à l'aide des acides gras qui l'entourent.

VI. — Ouvrages publiés

1° *Hémoglobinuries* (thèse 125 p., Naud, édit., 1903.

Cet ouvrage est un travail de pathogénie et de physiologie pathologique établissant après des recherches déjà mentionnées sur les éliminations rénales, sur l'hémoglobine du muscle et sur l'action hémolysante de l'urine, 3 types d'hémoglobinurie ;

a) L'hémoglobinurie globulaire ;

b) L'hémoglobinurie musculaire ;

c) L'hémoglobinurie urinaire.

Ces deux dernières formes sont établies expérimentalement ; leur existence jusqu'à ces recherches n'avait pas encore été démontrée.

Les conclusions de cet ouvrage ont été reproduites et adoptées dans plusieurs traités récents. L'Académie des Sciences a couronné ce travail en 1903 en lui attribuant le prix Montyon de médecine et chirurgie ;

2° *Isolement et Psychothérapie* (en collaboration avec Ph. Pagniez, 400 pages. Alcan, édit., 1905.

Ce livre en dehors d'une partie historique et d'observations cliniques très nombreuses contient un exposé important de connaissances psycho-physiologiques sur lesquelles sont établies la méthode préconisée et par lesquelles sont expliqués les résultats obtenus. Cette documentation psycho-physiologique n'a pas échappé aux auteurs qui ont analysé cet ouvrage, en particulier à M. Gley (analyses du *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1904, pp. 576-577), ni à M. Blondel (Analyses de la *Revue philosophique* de M. Th. Ribot, 1904, pp. 534 à 538).

Cet ouvrage a été récompensé en 1904 par l'Académie des Sciences (partie du prix Lallemand, réservé aux travaux sur le Système Nerveux).

3° *Un ouvrage de pathologie générale* de 500 pages (en collaboration avec le Dr H. Claude) ouvrage qui est à l'heure actuelle terminé et doit paraître fin de 1907.

I

RECHERCHES SUR LES ELIMINATIONS RENALES

A. — ETUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ÉLIMINATION DE L'HÉMOGLOBINE DES GLOBULES PAR LES URINES. CAUSES QUI POURRAIENT LA MODIFIER. MÉCANISME DE CETTE ÉLIMINATION (1).

Le problème que j'ai tenté de résoudre par une série d'expériences se posait ainsi : étant donnée une substance en liberté dans le sang circulant; quelles sont les conditions qui sont nécessaires à son passage dans l'urine? Quels sont les facteurs qui vont faire varier ce passage? Par quelle voie, glomérule ou épithélium des tubes du rein, doit se faire l'élimination?

La substance qui a servi à cette étude est l'hémoglobine du sang.

Evaluation de la quantité nécessaire d'hémoglobine libre dans le plasma pour que cette substance passe dans les urines. — Il était nécessaire de réaliser tout d'abord une première condition : mettre en liberté dans le sang circulant une certaine quantité d'hémoglobine des globules. On peut atteindre ce but en injectant dans la circulation différentes substances hémolysantes. C'est ainsi qu'après d'autres auteurs j'ai réalisé de l'hémoglobinémie, puis de l'hémoglobinurie par injection intraveineuse d'eau distillée.

Les quantités d'eau distillée nécessaires pour provoquer l'hémoglobinurie sont d'après mes recherches de 200 à 500 cc. pour un chien de 12 kg., c'est-à-dire notablement inférieures à celles qui avaient été données par M. Hayem antérieurement.

On réalise le phénomène avec 5 à 10 cc. d'eau distillée injectée dans la veine de l'oreille chez le lapin.

1. In. *Les Hémoglobinuries*, thèse, Paris, 1903, Naud édit., pp. 11 50.

Le *refroidissement*, les *injections de quinine*, contrairement à une opinion répandue, ne donne pas, du moins chez le chien normal, ni hémoglobinémie ni hémoglobinurie.

Conformément à ce que l'on savait j'ai vu que des substances hémolysantes produisent de l'hémoglobinémie et de l'hémoglobinurie, mais ce procédé est mauvais pour étudier l'élimination rénale. En effet les agents qui sont destructeurs pour les globules rouges sont également nocifs pour d'autres cellules de l'organisme, celles du foie, du système nerveux, etc., et surtout pour celles du rein, pouvant modifier ainsi le fonctionnement de cet organe.

C'est pourquoi finalement j'ai poursuivi mes recherches en injectant dans les veines des animaux des solutions isotoniques d'hémoglobine.

Voici comment j'ai procédé :

On fait une prise de sang dans l'artère fémorale d'un chien.

Ce sang est laqué dans l'eau distillée, la fibrine est enlevée, les stromas retirés par la centrifugation.

J'ai dans quelques cas lavé au préalable plusieurs fois les globules dans l'eau salée avant de les laquer.

Finalement on obtient une solution d'hémoglobine, qui est rendue isotonique par addition de NaCl et qui est réinjectée au même chien.

On connaît ainsi la quantité d'hémoglobine que l'on injecte, les chances de toxicité sont réduites puisque c'est sa propre hémoglobine qui est réinjectée à l'animal; d'autre part l'addition de NaCl met en garde contre l'osmo-nocivité.

On s'assure avant l'injection intraveineuse d'hémoglobine que le sang ne contient pas d'hémoglobine libre, puis on fait après l'injection des prises de sang successives dans l'artère fémorale jusqu'à ce que l'hémoglobinurie apparaisse.

On recueille le sang oxalaté, on centrifuge énergiquement et l'on dose au colorimètre l'hémoglobine libre dans le plasma, en tenant compte de la proportion de globules et de plasma.

Une sonde vésicale permet de recueillir l'urine toutes les 5 ou toutes les 10 minutes.

Colorimétrie. — Le colorimètre nous a servi à doser l'hémoglobine.

On a 1° examiné au colorimètre, en comparant à l'aide d'un verre rouge convenablement choisi, un échantillon de sang dilué à $\frac{1}{25}$.

2° Dosé l'hémoglobine dans cet échantillon par la recherche du fer. On possède ainsi un verre coloré correspondant à une quantité connue d'hémoglobine et que l'on peut comparer à la coloration du plasma oxalaté après les injections d'hémoglobine. On tient compte bien entendu de la quantité de solution d'oxalate introduite et de la proportion de globules et de plasma.

Un calcul simple donne la quantité d'hémoglobine libre contenue dans 100 de plasma.

(Si l'on voulait savoir la quantité d'hémoglobine contenue dans 100 de sang au lieu de 100 de plasma, il suffirait de diviser par deux le chiffre obtenu pour le plasma tout au moins quand ce dernier a un volume égal à celui des globules).

Résultats. — Ces dosages ont été faits en expérimentant sur des chiens ; ils sont au nombre de 15. J'ai essayé par tâtonnement d'injecter la quantité d'hémoglobine nécessaire et juste suffisante pour qu'il en passe dans l'urine : sept fois je n'ai pas obtenu le passage et huit fois j'ai constaté de l'hémoglobinurie.

En prenant la moyenne des quantités d'hémoglobine dans le plasma dans les cas où il n'y a pas eu d'hémoglobinurie nous avons le chiffre de 0,222 pour 100 et en prenant la moyenne des mêmes dosages dans le plasma pour les cas où il y a hémoglobinurie nous avons 0,239 pour 100. Si nous voulons savoir la quantité d'hémoglobine libre dans le plasma nécessaire pour occasionner l'hémoglobinurie nous devons admettre que la moyenne de 0,222 (cas où il n'y a pas eu hémoglobinurie) est un peu faible et que la moyenne 0,239 (cas où il y a eu hémoglobinurie) est trop forte et que le chiffre d'hémoglobine cherché doit être entre les deux c'est-à-dire au voisinage de 0,230 pour 100 (1).

1. Si l'on compare la quantité d'hémoglobine correspondant à $\frac{1}{57}$ de la masse du sang et la quantité d'hémoglobine libre (0,230) dans le plasma on voit que le premier chiffre est notablement plus élevé que le second. Ce premier chiffre doit être forcément plus élevé car il est relatif à l'hémoglobine injectée dont une partie se fixe rapidement dans les tissus et ne peut se retrouver dans le plasma circulant au moment du dosage qui coïncide avec l'apparition de l'hémoglobine dans l'urine. Le chiffre de $\frac{1}{57}$ trouvé chez le chien serait, toutes choses égales d'ailleurs, un peu fort pour l'homme puisque son sang est un peu plus riche en hémoglobine.

Evaluation de la quantité nécessaire de globules rouges détruits pour donner lieu au passage d'hémoglobine dans l'urine

Dans le but de pratiquer cette détermination j'ai fait 25 expériences ; onze fois j'ai produit l'hémoglobinurie et quatorze fois je n'ai pas obtenu le phénomène.

Si on admet que la quantité totale de sang correspond à 1/13 du poids du corps, on voit d'après mes déterminations que dans les cas où il y a eu hémoglobinurie il a été détruit en moyenne 1/53 de la masse totale des globules rouges, et dans les cas où il n'y a pas eu hémoglobinurie il n'a été détruit que 1/61 de la masse totale des globules rouges. Il est évident que dans les cas où il y a eu hémoglobinurie il a été détruit trop de globules rouges et dans les cas où il n'y a pas eu hémoglobinurie il n'en a pas été détruit assez. La moyenne est donc entre les deux chiffres, c'est-à-dire au voisinage de 1/57 (1).

J'ai établi d'autre part la moyenne de la destruction de globules rouges par kilogramme d'animal.

En procédant comme ci-dessus on voit que dans les cas où il y a eu hémoglobinurie il a été détruit une quantité de globules rouges correspondant en moyenne à 1 cc. 47 de sang par kilogramme d'animal. Dans le cas où il n'y a pas eu hémoglobinurie la quantité détruite a été 1 cc. 14 par kilogramme d'animal. Le chiffre moyen est entre les deux, c'est-à-dire 1 cc. 30 de sang par kilogramme d'animal.

Mais ces chiffres, j'y insiste, ne sont que des moyennes sujettes à des variations suivant les individus, il faut toujours compter avec la perméabilité rénale d'une part et d'autre part avec la richesse de sang en globules rouges et la richesse de chaque globule rouge en hémoglobine. En évaluant, comme je l'ai fait plus haut, avec le colorimètre la quantité d'hémoglobine libre dans le plasma, on évite cette dernière cause d'erreur.

J'ai fait quelques expériences semblables sur le lapin et les résultats obtenus sont à peu près les mêmes que ceux que j'ai mentionné chez le chien.

(1) Ponfick par des dosages moins précis avait évalué à $\frac{1}{60}$ de la masse du sang la destruction nécessaire à la production d'hémoglobinurie.

Si ces chiffres sont rapportés à l'homme il apparaît que chez un homme de 65 kilogrammes la quantité de globules rouges détruits, nécessaire pour donner de l'hémoglobinurie, correspond à environ 85 centimètres cubes de sang ; or, cliniquement, cette perte de sang ne peut causer, si elle n'est pas souvent répétée, d'anémie appréciable ; et évaluée à l'hématimètre elle ne donne qu'une différence en moins de 75.000 globules rouges par millimètre cube. Cette différence est inappréciable et rentre dans les limites d'erreur attribuable aux appareils.

RECHERCHES SUR LES CONDITIONS QUI PEUVENT INFLUENCER LE PASSAGE DE L'HÉMOGLOBINE DANS L'URINE QUAND ELLE EST EN LIBERTÉ DANS LE PLASMA.

I. — Influence du foie et de la rate

J'ai d'une part pratiqué *l'ablation de la rate* et d'autre part fait *la ligature de l'artère hépatique, de la veine porte et des artères mésentériques.* Dans ces conditions, la rate et la circulation hépatique étant supprimées, il n'a pas semblé qu'après injection d'une solution d'hémoglobine dans les veines le passage de cette substance dans l'urine fut favorisé.

Enfin l'injection directe d'une quantité d'hémoglobine (supérieure à la dose nécessaire établie plus haut) dans la veine porte a produit de l'hémoglobinurie.

Il ne paraît donc pas, d'après ces faits, que le foie et la rate possèdent un rôle d'arrêt considérable vis-à-vis de l'hémoglobine, tout au moins dans les conditions de mes expériences.

Circulation artificielle dans le foie. — Cependant ce rôle d'arrêt du foie existe et en faisant circuler à plusieurs reprises une solution isotonique d'hémoglobine dans un foie lavé au sérum physiologique on peut se rendre compte que le foie fixe peu à peu de l'hémoglobine.

II. — Influence des substances étrangères capables d'agir sur le rein ou de le traverser

a) *L'injection d'urée* dans le cas de simple hémoglobinurie n'a pas fait passer d'hémoglobine dans l'urine. Par contre, quand il existait

déjà de l'hémoglobinurie, l'injection d'urée a provoqué une diminution de la coloration rouge avec élimination plus considérable d'urine.

b) *L'extrait de capsules surrénales* injecté au cours d'une hémoglobinurie a diminué la coloration de l'urine en diminuant, semble-t-il, le fonctionnement général du rein.

c) *La pilocarpine*, dans le cas où nous l'avons injectée dans les veines en même temps que l'hémoglobine, non seulement n'a pas fait passer celle-ci dans l'urine, mais encore a paru entraver son passage.

d) *Albumine de l'œuf.* — On sait que l'albumine d'œuf injectée dans les veines d'un chien provoque une albuminurie abondante et Ascoli a démontré à l'aide des précipitines, que c'est bien l'albumine de l'œuf qui passe dans l'urine. On pouvait se demander dès lors si l'albumine d'œuf, en traversant le rein, n'entraînerait pas de l'hémoglobine injectée dans les veines en même temps qu'elle. Le résultat de cette expérience a été négatif, l'injection simultanée de blanc d'œuf et d'hémoglobine a provoqué une albuminurie abondante sans hémoglobinurie. Nous reviendrons plus loin sur la portée générale de ce phénomène au point de vue des éliminations rénales.

e) *L'injection d'une solution de peptone* (*albumoses*) additionnée d'hémoglobine n'a pas non plus provoqué d'hémoglobinurie.

f) *Injection de cantharidate de potasse. Lésions rénales.* — J'ai provoqué des lésions du rein avec albuminurie abondante par l'injection intraveineuse de cantharidate de potasse. Mais ces lésions, qu'elles aient été produites extemporanément ou quelques jours avant, n'ont pas facilité la production d'hémoglobinurie dans le cas d'hémoglobinémie préalable.

III. — Influence de la pression artérielle et de quelques modifications circulatoires

a) *Excitation du bout périphérique du pneumogastrique.* — Le ralentissement et l'arrêt du cœur avec baisse de la pression artérielle par excitation électrique du pneumogastrique n'a pas amené d'hémoglobinurie alors qu'il y avait au préalable hémoglobinémie.

b) *La ligature des veines rénales* n'a pas donné davantage d'hémoglobinurie après injection d'hémoglobine dans le sang.

c) *L'influence du froid* qui détermine une vaso-constriction péri-

phérique marquée ne provoque pas dans les mêmes conditions d'hémoglobinurie.

d) *La ligature de l'aorte au-dessous des artères rénales* n'a pas, dans le cas d'hémoglobinémie simple, occasionné d'hémoglobinurie, mais a produit une diminution de coloration de l'urine avec sécrétion plus abondante. En somme, dans ce cas, il semble que ce qui varie ce n'est pas l'élimination de l'hémoglobine mais l'élimination de l'eau qui a augmenté et qui a diminué la coloration seulement par dilution. Et j'ai vu par le Δ que la ligature de l'aorte au-dessous des artères rénales diminue la concentration de l'urine.

Ceci est facile à comprendre : en effet, la compression de l'aorte au-dessous des artères rénales augmente considérablement la pression dans le domaine de celles-ci et par conséquent dans les glomérules, d'où filtration plus abondante d'eau.

D'autre part on sait d'après les recherches anatomo-pathologiques que l'hémoglobine s'élimine par l'épithélium des tubes rénaux et non par les glomérules (Dieulafoy et Widal, Lyon, Hayem). L'hémoglobine éliminée par les tubes se trouve alors plus ou moins diluée par le liquide qui a filtré au niveau des glomérules.

Sort de l'hémoglobine injectée dans l'organisme.

Les dosages successifs d'hémoglobine dans le plasma par la méthode colorimétrique exposée plus haut m'ont montré qu'après injection d'hémoglobine dans le sang circulant, une partie de cette substance se fixe dans les tissus ; une autre partie peut être éliminée par l'urine et s'il n'y a pas d'hémoglobinurie, se fixe également lentement dans les tissus.

J'ai souvent à l'autopsie des chiens suivi l'hémoglobine dans les lymphatiques des viscères abdominaux dans la citerne de Pecquet et le canal thoracique. J'ai vu l'hémoglobine passer dans l'humeur aqueuse. Cette hémoglobine reprise par les lymphatiques ne disparaît que lentement de la circulation (plusieurs heures) ; elle doit être ensuite fixée ou éliminée sous forme de dérivés de l'hémoglobine.

Conclusions et considérations sur la fonction rénale.

Conclusions. — L'élimination de l'hémoglobine par le rein apparaît à la suite de ces recherches comme une opération cellulaire indépendante

de modification de la pression générale et échappant aux perturbations variées que nous avons introduites dans notre expérimentation. Ce travail cellulaire dépend avant tout de la quantité d'hémoglobine existant dans la circulation, il faut que cette substance atteigne vraisemblablement telle tension osmotique vis à-vis de la cellule rénale pour être éliminée par elle. En effet tant qu'il n'existe pas en moyenne 0,230 pour 100 d'hémoglobine en liberté dans le plasma circulant il ne se produit pas de passage de l'hémoglobine dans l'urine.

J'ai rapproché ces constatations de celles qui ont été faites par Cl. Bernard à propos de l'élimination du sucre par l'urine. Le sang contient normalement du sucre; mais il ne passe pas normalement de sucre dans l'urine; Cl. Bernard a vû qu'un degré déterminée d'hyperglycémie est nécessaire pour provoquer de la glycosurie. D'autre part dans les cas de cholémie acholurique qui ont été signalés par MM. Gilbert et Lereboullet il doit se passer un phénomène analogue à celui de l'hémoglobinémie sans hémoglobinurie.

Les conclusions que j'ai formulées ci-dessus relativement à l'élimination de l'hémoglobine semblent donc susceptibles de généralisation, et les conditions d'élimination par le rein de beaucoup de substances doivent avec des variations de concentration pour chaque corps se rapprocher de celles que j'ai constatées pour l'hémoglobine.

Une autre donnée importante se dégage de ces recherches, c'est la dissociation dans les éliminations ou mieux la perméabilité différente du rein à des substances de la même classe.

Ainsi on injecte simultanément dans la circulation de l'albumine d'œuf et de l'hémoglobine, toutes deux substances albuminoïdes, le rein, entre ces deux substances que lui apporte le plasma, choisit l'albumine d'œuf et refuse de laisser passer l'hémoglobine, et même l'albumine d'œuf en s'éliminant en grande abondance n'entraîne pas trace d'hémoglobine.

Il y a plus : nous verrons dans le chapitre suivant que l'hémoglobine des muscles, contrairement à l'hémoglobine des globules, traverse le rein avec une facilité extrême ; or, après l'injection intraveineuse simultanée d'hémoglobine musculaire et d'hémoglobine des globules (provenant toutes deux d'un animal de même espèce), il nous a été possible de dissocier les éliminations de l'une et de l'autre et de montrer que seule l'hémoglobine musculaire traverse le rein alors que l'hémoglobine globulaire reste dans la circulation.

C'est là une des preuves les plus convaincantes qui aient été apportées du rôle électif de l'épithélium rénal dans les éliminations et ce fait est un de ceux qui doivent rendre prudent dans les déductions, très intéressantes d'ailleurs, que l'on tire des éliminations provoquées relativement à la fonction globale du rein.

B. — MODIFICATIONS DES ÉLIMINATIONS RÉNALES SOUS L'INFLUENCE DE LA CAFÉINE, DE LA DIGITALE ET DE LA THÉOBROMINE.

(En collab. avec M. P. Le Noir) (1).

Les recherches sur les éliminations provoquées d'une façon thérapeutique sont à l'heure actuelle innombrables mais sont souvent contradictoires.

Nous avons voulu éclaircir cette question féconde en applications pratiques à l'aide d'une méthode nouvelle celle de la *cryoscopie des urines*.

Cette étude a porté d'abord sur des sujets normaux puis sur des malades atteints les uns d'affections cardiaques, les autres d'affections rénales.

Des critiques ont été adressées à l'application de la cryoscopie à l'examen de l'urine; on a discuté également sur la valeur clinique des données qu'elle fournit.

Peu importe pour les recherches que nous exposons que les formules qui ont été proposées aient une valeur absolue, peu importe même qu'elles puissent servir au diagnostic ou au pronostic. Ce qui nous intéresse c'est que les formules que nous adoptons aient une valeur comparative. Nous nous sommes servis uniquement pour les conclusions de ce travail des deux formules $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$ employées par MM. Claude et Balthazard et du volume V de l'urine de 24 heures.

Nous avions remarqué que le genre d'alimentation pouvait faire varier les valeurs qui nous intéressent et fausser les résultats. Chaque sujet dont nous avons examiné les urines a donc été autant que possible pendant la durée des recherches soumis au même régime alimentaire (souvent régime lacté) et au même genre d'existence. Pendant 2 ou

1. Etude sur les effets thérapeutiques de la caféine, la digitale et la théobromine à l'aide de la cryoscopie par MM. P. Le Noir et Jean Camus. *Journ. de Physiol. et Path. Gén.*, janvier 1903.

3 jours au moins avant d'administrer le médicament, caféine, digitale ou théobromine, les urines ont été recueillies en totalité et examinées complètement aux différents points de vue qui nous intéressent. Puis on a administré le médicament et les urines ont été analysées jusqu'au 2e et 3e jour après la cessation du médicament.

Il est facile de voir alors dans quelle proportion le médicament a fait varier la quantité et la composition de l'urine.

Les valeurs $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$ employées dans ces conditions sont indépendantes de toute hypothèse, elles sont analogues à celles que nous fournirait une analyse chimique et en opérant ainsi, chez le même individu, dans des conditions identiques, nous avons des résultats suffisamment précis et qui ont au moins une valeur comparative indiscutable.

Nous avons conservé les valeurs $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$ qui étaient déjà connues mais nous aurions pu fort bien nous contenter des chiffres ΔV et δV. En effet, le diviseur P ou A (albumine fixe, si nous adoptons cette dernière valeur proposée par M. Bouchard) reste le même chiffre pendant la durée des expériences, et comme nous ne jugeons uniquement que par comparaison d'un jour à l'autre, il nous importe peu que nous adoptions l'un ou l'autre. Si nous divisons toujours par le même nombre ou même si nous ne divisons par aucun, les résultats seront toujours comparables. En effet, nous ne comparons pas d'une façon absolue les chiffres trouvés chez un individu avec ceux trouvés chez un autre, mais seulement les différences survenues dans leurs éliminations urinaires avant, pendant ou après l'administration du médicament, quels qu'aient été les chiffres initiaux pour chacun d'eux.

I. — Action de la caféine

A) *Chez les sujets normaux.* — Il semble que l'élimination porte surtout sur l'eau et le chlorure de sodium, sans que la dépuration soit notablement modifiée.

B) *Chez les cardiaques.* — La caféine a été donnée à la dose de 0 gr. 25 à 1 gramme (en ingestion). Dans tous les cas, il y a eu augmentation des valeurs $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$ c'est-à-dire de la diurèse moléculaire totale et de la diurèse des molécules élaborées.

Ces augmentations ont été suivies, après la cessation de la caféine, de la diminution des mêmes valeurs. Chez les cardiaques, la caféine semble donc avoir toujours eu, au moins momentanément, un effet utile.

C) *Dans les néphrites.* — La caféine a été administrée à la dose de 0 gr. 50 à 1 gramme. La valeur qui a été le plus influencée est $\frac{\Delta V}{P}$, la diurèse moléculaire totale. La diurèse des molécules élaborées $\frac{\delta V}{P}$ a été également favorisée, sauf dans un cas. La diurèse aqueuse fut augmentée dans tous les cas, sauf dans un seul où elle se montra diminuée alors que les deux autres valeurs étaient augmentées.

L'effet a toujours été très marqué le premier jour de l'administration, mais il ne s'est pas maintenu, et après la cessation du médicament les chiffres sont revenus dès le lendemain à ce qu'ils étaient auparavant ou un peu au-dessous. — Quand le médicament est donné plusieurs jours de suite l'effet va en diminuant et sa cessation est suivie d'une baisse brusque de nos trois valeurs. Il ne nous a pas paru que les lésions de l'épithélium rénal aient empêché, comme cela a été dit, l'action diurétique de la caféine.

II. — Action de la digitale

A) *Chez les sujets normaux.* — La digitale a été donnée en ingestion, sous forme de macération à la dose de 0 gr. 10 à 0 gr. 25.

A ces doses, la digitale n'a eu que peu d'effet ; l'action, quand elle s'est produite, a eu lieu le lendemain ou le surlendemain de l'administration du médicament.

B) *Chez les cardiaques.* — Nous avons donné la digitale 4 fois chez 3 malades, à la dose de 0 gr. 25. Deux fois les trois valeurs ont subi une augmentation très nette, et pour ainsi dire parallèle. Une autre fois l'action s'est fait sentir sur la diurèse aqueuse et sur la diurèse moléculaire totale, mais elle a été nulle pour la diurèse des molécules élaborées. Enfin, une quatrième fois, en raison de l'action énergique, de médicaments antérieurement donnés, l'effet a été insignifiant.

L'action de la digitale s'est montrée le lendemain de son administration et son effet s'est soutenu pendant deux ou trois jours.

C) *Dans les néphrites.* — Chez les malades atteints de néphrites, la

digitale a été donnée 6 fois chez 4 malades à la dose de 0 gr. 25 (toujours en macération et par ingestion) six fois nous avons obtenu une augmentation de la diurèse moléculaire totale, c'est-à-dire dans tous les cas ; trois fois nous avons vu le volume s'élever ; et deux fois seulement la diurèse des molécules élaborées augmenter faiblement. Quatre fois sur six cette dernière valeur n'a pas été modifiée. L'effet du médicament ne s'est produit que le lendemain du jour où il a été administré ou même le surlendemain.

III. — Action de la théobromine

A) *Chez les sujets normaux.*— La théobromine a été donnée à la dose de 1 gr. 50 en ingestion.

En résumé, on peut dire que, chez les sujets normaux, aux doses que nous avons données, la théobromine a peu d'action sur les trois valeurs; quand l'effet existe, cette action se montre le premier jour et diminue les jours suivants.

B) *Chez les cardiaques.* — La théobromine a été donnée à la dose de 1 gr. 50.

La théobromine, chez les cardiaques que nous avons suivis, ne nous a pas donné de résultat probant à cette dose.

C) *Dans les néphrites.* — Nous avons donné la théobromine aux doses de 1 gr. 50 à 2 gr. Dans tous les cas, la diurèse moléculaire totale et la diurèse des molécules élaborées ont paru augmenter, mais en général assez faiblement.

L'effet, quand il a existé, s'est montré le premier jour, dans cinq cas nous avons administré le médicament 2 et 3 jours de suite et nous avons vu que trois fois l'action a été presque nulle dès le deuxième jour.

Comparaison des éliminations

En reprenant nos résultats, nous verrons que ces médicaments ont été donnés par la bouche aux doses de 0 gr. 25 à 1 gr. pour la caféine, 0 gr. 15 à 0 gr. 25 pour la digitale et 1 gr. 50 à 2 gr. pour la théobromine. Nous avons choisi ces doses, car elles sont communément employées par les médecins, et nous avons pensé qu'elles nous permettraient de comparer dans une certaine mesure l'effet thérapeutique des trois médicaments.

Si avec de telles doses nous faisons ces comparaisons, nous verrons que d'une façon générale, chez les sujets sains et les sujets malades, l'action de la caféine et de la théobromine, quand elle existe, est rapide et produit l'effet maximum le premier jour, mais l'action de la caféine est plus accentuée que celle de la théobromine. En général, pour ces deux médicaments, l'effet cesse dès qu'on les supprime, ou va en s'atténuant quand on les donne plusieurs jours de suite. — L'action de la digitale n'apparaît que le lendemain ou le surlendemain, son effet est plus soutenu que celui des deux autres médicaments.

Des trois valeurs que nous avons étudiées, la plus facilement modifiable par les trois médicaments est la valeur $\frac{\Delta V}{P}$ la diurèse moléculaire totale et il est facile de voir que cela tient à l'élimination du chlorure de sodium ; la diurèse aqueuse se produit aussi avec assez de facilité ; mais si l'on obtient souvent une élimination d'eau et de chlorure de sodium, la diurèse des molécules élaborées, c'est-à-dire l'effet utile, est plus difficilement provoqué. C'est cependant de cet effet qu'on devra s'enquérir, car s'il ne se produisait pas, il n'y aurait, dans un grand nombre de cas, que danger à prolonger l'effet du médicament. Nous avons vu d'autre part que l'action de la caféine et de la théobromine s'épuise vite et l'on peut dire en règle générale qu'il est peu utile de prolonger la prescription de ces deux médicaments. La caféine est, par contre, le médicament de choix quand on veut agir d'une façon rapide.

Beaucoup des conclusions auxquelles nous arrivons ont déjà été émises, mais plusieurs ont été contestées, et sans prétendre trancher toutes les discussions, nous avons voulu donner les résultats que nous a fournis une méthode nouvelle, facile à employer et suffisamment précise.

Nous ne nous dissimulons pas que notre division des malades en cardiaques ou néphrétiques est un peu schématique et nous savons avec quelle facilité le rein retentit sur le cœur et réciproquement ; nous avons choisi cependant des types cliniques aussi purs que cela nous a été possible.

Il est à remarquer que les médicaments, bien qu'agissant sur les sujets normaux, ont cependant plus d'action sur les sujets malades; l'action aurait peut-être été plus manifeste encore chez des individus très infiltrés, mais nous n'avons pas choisi de pareils malades chez lesquels toutes les fonctions sont troublées précisément pour avoir des types cliniques plus nets.

Doses. — Des déductions essentiellement pratiques découlent de notre travail au sujet des doses à employer.

La dose de **1** gr. **50** pour la théobromine nous a paru faible, et ne nous a donné que des résultats peu importants.

La dose de **0** gr. **25** de macération de digitale donne des effets utiles, mais il y aurait avantage, nous le croyons, à donner une dose un peu supérieure.

Par contre, la dose de **1** gr. de caféine que l'on prescrit couramment en ingestion, nous semble trop forte, ayant obtenu des effets satisfaisants avec **0** gr. **50** et ayant eu dans un cas des accidents inquiétants avec **0** gr. **30**.

Ces conclusions n'ont, bien entendu, rien d'absolu et il faut, nous le répétons encore une fois, tenir toujours compte des susceptibilités individuelles.

II

RECHERCHES SUR L'HEMOGLOBINE DU MUSCLE

FIXATION DE L'OXYDE DE CARBONE SUR L'HÉMOGLOBINE DU MUSCLE

(En collab. avec PH. PAGNIEZ)

Société de Biologie, 27 juin 1903, t. LV, p. 837.

Cette fixation a été étudiée *in vitro* et *in vivo*.

Technique pour obtenir de l'hémoglobine musculaire. — Pour ces recherches il est important d'obtenir avant tout de l'hémoglobine du muscle exempte d'hémoglobine globulaire. Dans ce but on saigne les animaux à blanc, on lave ensuite les membres postérieurs par l'aorte abdominale par un long passage d'eau salée. Le lavage doit être fait immédiatement après la piqûre du bulbe, avant que le sang ait le temps de subir un commencement de coagulation. On peut s'assurer que le lavage est convenablement fait en broyant les muscles lavés dans de l'eau et en centrifugeant ; on voit ainsi que la partie centrifugée contient à peine quelques globules rouges visibles au microscope. Un autre fait qui montre que ce lavage est suffisant, c'est que, lorsqu'on opère sur le lapin, les muscles blancs après lavage ne contiennent pas trace d'hémoglobine, alors que les muscles rouges contiennent leur hémoglobine.

Pour extraire des muscles lavés leur hémoglobine on les hache finement et on les laisse macérer à la glacière dans une petite quantité d'eau distillée ; le liquide obtenu est d'un rouge vif; filtré il fournit une belle solution d'hémoglobine du muscle. Les solutions d'hémoglobine musculaire peuvent être ensuite comparées et dosées au colorimètre.

En agitant des solutions d'hémoglobine musculaire *in vitro* au contact

de l'oxyde de carbone, on voit qu'il se forme avec une grande facilité de l'hémoglobine oxycarbonée non réductible par le sulfhydrate d'ammoniaque.

L'oxyde de carbone se fixe non seulement sur l'hémoglobine des muscles, mais aussi sur l'hémoglobine du cœur ; on obtient de l'hémoglobine du cœur exempte d'hémoglobine globulaire en lavant au préalable cet organe par l'aorte et les coronaires aussitôt après piqûre du bulbe, à l'aide de l'eau salée.

Nous avons comparé toujours simultanément la fixation sur l'hémoglobine des globules et sur l'hémoglobine des muscles. On fait deux solutions que l'on égalise avec soin au colorimètre, on les sature ensuite d'oxyde de carbone et l'on fait des dosages (procédé du Dr Nicloux).

On voit ainsi que l'hémoglobine du muscle fixe une quantité importante d'oxyde de carbone, mais toujours légérement inférieure à celle qui est fixée par une solution d'hémoglobine globulaire égale au colorimètre; ainsi nous avons trouvé **60** à **80** d'oxyde de carbone fixé sur l'hémoglobine du muscle pour **100** fixé sur une égale quantité d'hémoglobine globulaire.

Nous avons également cherché quelle était la fixation *in vivo* chez des chiens intoxiqués par l'oxyde de carbone en opérant comme ci-dessus sur des muscles débarrassés de sang. Nous avons constaté que l'oxyde de carbone se fixe sur l'hémoglobine des muscles des membres et sur celle du cœur, mais que la fixation sur l'hémoglobine musculaire est beaucoup moindre que la fixation sur l'hémoglobine des globules. Quant à la fixation sur le cœur, l'hémoglobine de cet organe n'est pas en quantité suffisante pour permettre de doser l'oxyde de carbone.

Ces dernières expériences sont assez délicates, car la durée de l'empoisonnement peut modifier la fixation de l'oxyde de carbone sur les muscles, et d'autre part nous ne savons pas si la combinaison d'oxyde de carbone et d'hémoglobine musculaire est aussi stable que la fixation d'oxyde de carbone sur l'hémoglobine globulaire. Nous nous contentons d'affirmer ici le phénoméne de la fixation qui nous semble un point important dans l'étude de l'intoxication oxycarbonée.

INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX SUR LA TENEUR DU MUSCLE EN HÉMOGLOBINE

(En collaboration avec M. Ph. Pagniez)

Société de Biologie, 16 juillet 1904, t. LVII, p. 121.

Nous avons pratiqué des lésions des différentes parties du système nerveux chez le chien et nous avons dosé l'hémoglobine des muscles correspondants par rapport à celle des mêmes muscles sains.

Section du nerf mixte. — Un mois après section du nerf sciatique le triceps sural du côté de la section comparé à celui du côté sain pèse 1/3 en moins et contient 1/3 en moins d'hémoglobine *à poids égal.*

Cinq jours après la section on ne remarque pas de différence notable ni dans la teneur des deux muscles en hémoglobine, ni dans le poids de leur extrait sec.

Quinze jours après la section du sciatique, le muscle du côté sectionné donne 1/3 en moins d'hémoglobine à poids égal que celui du côté sain. Le poids absolu de ce dernier est seulement de 1/9 supérieur au premier.

Section des racines antérieures. — Cette section a porté sur trois racines antérieures après ouverture du canal rachidien sur une grande étendue. L'animal a été sacrifié quinze jours après l'opération, les muscles du côté opéré contenaient 2/5 en moins d'hémoglobine que les muscles du côté opposé.

Section des racines postérieures d'un côté entre le ganglion et la périphérie. — Les muscles des deux côtés examinés comparativement ne présentaient pas une teneur en hémoglobine différente.

Hémisection de la moelle. — Le triceps sural du côté opéré pesait moins lourd que celui du côté sain, mais la teneur de ces deux muscles en hémoglobine était (à poids égal) sensiblement identique.

Nous avons remarqué chez les animaux sur lesquels nous avons pratiqué des opérations sur le rachis que d'une façon générale les muscles, aussi bien du côté sain que du côté de la lésion, contenaient moins d'hémoglobine que les muscles d'un animal normal. Ceci tient, suivant nous, à l'irritation méningée, même aseptique, qui suit l'opération et à des lésions consécutives des racines antérieures de la région, lésions qui peuvent être simplement histologiques, sans s'accompagner de signes cliniques.

Nos recherches sont intéressantes à rapprocher des expériences relatives à l'influence de la section des nerfs sur la teneur des muscles en glycogène (1). Nous avons vu en résumé que la richesse du muscle en hémoglobine dépend avant tout de l'intégrité du neurone moteur périphérique et que dans le cas de lésion nerveuse l'atrophie musculaire et la richesse hémoglobique ne sont pas en rapport constant.

HYPOHEMOGLOBINIE MUSCULAIRE

(En collaboration avec Ph. Pagniez)

Société de Biologie, 16 avril 1904, t. LVI, p. 644

La pâleur anormale des muscles peut être expliquée de deux manières ; elle peut dépendre : 1° d'une diminution de l'apport sanguin ou de modifications qualitatives du sang ; 2° d'une diminution dans la teneur du muscle en hémoglobine, car on sait que le muscle contient de l'hémoglobine propre comme le globule sanguin. De ces deux états, le premier a été étudié à plusieurs reprises, le second n'avait pas avant ces recherches été envisagé indépendamment des modifications sanguines.

En effet, si l'on signale bien dans les traités la pâleur des muscles au cours de différents états anémiques, ce fait n'a qu'une valeur relative puisqu'il n'a pas été tenu compte séparément des deux facteurs qui peuvent intervenir pour expliquer cette pâleur.

C'est cette étude que nous avons voulu entreprendre au point de vue expérimental.

Nous donnons le nom d'hypohémoglobinie musculaire à cette sorte d'anémie de la fibre musculaire qui, comme nous allons le voir, est indépendante du sang. Nous avons choisi ce terme de formation incorrecte par analogie avec ceux déjà employés d'hyperglobulie et d'hypoglobulie.

La technique employée est celle qui a été sommairement indiquée à propos de la fixation de l'oxyde de carbone sur le muscle.

Ce procédé se rapproche de celui du laquage du sang qui est à la base des procédés hémochromométriques.

Dans plusieurs cas, nous ne nous sommes pas contentés d'opérer sur

1. Voy. Ueber den Glycogengehalt des Muskeln nach Nervendurchneidung, (*Arch. für exper. Pathol.*, 1894).

des poids bruts de muscles, mais nous avons tenu compte des quantités respectives d'eau de ces muscles en pesant leur extrait sec.

Dans ces conditions, nous avons constaté par la colorimétrie, que la teneur des différents muscles en hémoglobine chez un même animal était très inégale et que cette teneur variait également avec l'âge des animaux, faits qui avaient déjà été vus par Ranvier, Knoll, et récemment par Lehmann (1), sans qu'il ait été tenu compte, toutefois, dans ces recherches de la part attribuable au sang dans la coloration du muscle. Il est bien connu que certains animaux, le lapin entre autres, ont des muscles rouges contenant de l'hémoglobine et des muscles blancs qui en sont dépourvus. Cette particularité semble n'être que l'exagération de ce qu'on constate chez les autres animaux, et de ce que nous avons vu, en particulier, chez le chien.

Mais un fait a surtout attiré notre attention, c'est que la teneur en hémoglobine des mêmes muscles, examinés chez des animaux de même âge, était sujette à des variations individuelles ; chez certains celle-ci s'écartait de la moyenne dans des proportions telles qu'on était amené à affirmer l'existence d'une véritable hypohémoglobinie musculaire (Variations presque du simple au double).

Nous avons essayé de reproduire expérimentalement cette hypohémoglobinie. Nous avons d'abord chez plusieurs chiens effectué des saignées très abondantes (correspondant à la moitié de la masse du sang) ; les modifications apportées les jours suivants à la teneur des muscles en hémoglobine ne nous ont pas paru appréciables.

Dans une autre série de chiens, des saignées répétées ont donné des résultats inégaux ; certains chiens, dans ces conditions, ont présenté une hypo-hémoglobinie musculaire marquée, mais ce phénomène n'était pas constant. Les résultats les plus nets obtenus expérimentalement ont été fournis par des chiens que nous avons soumis simultanément à des saignées répétées et à une diète relative : ces animaux ont perdu un quart de leur poids, la moitié de leur hémoglobine globulaire, mais la perte en hémoglobine musculaire bien que réelle a été proportionnellement moindre (ne dépassant pas un quart).

Si nous avons rencontré plusieurs cas d'hypohémoglobinie muscu-

1. Lehmann, Untersuchungen über den Hœmoglobingehalt der Muskeln, *Zeits. f. Biol.*, XLV, 324, 1903.

laire, nous n'avons par contre jamais observé de surcharge hémoglobinique certaine sur un total de 47 chiens.

De ces recherches, nous concluons : 1° qu'il existe une hypohémoglobinie musculaire ; 2° que cette hypohémoglobinie ne dépend ni directement, ni immédiatement de la teneur du sang en hémoglobine ; 3° que cette hypohémoglobinie semble dépendre surtout de l'état général du sujet ; l'anémie sanguine n'agirait qu'indirectement dans sa production, ou s'observerait simplement en concomitance avec l'hypohémoglobinie musculaire, les deux phénomènes étant alors sous la dépendance de la même cause.

HYPOHÉMOGLOBINIE CARDIAQUE

(En collaboration avec Ph. Pagniez)

Société de Biologie, 7 mai 1904. t. LVI, p. 773

Nous avons appelé hypohémoglobinie cardiaque la diminution de la teneur en hémoglobine de la fibre musculaire cardiaque.

Technique. — Nous avons opéré sur des chiens et la détermination de la teneur en hémoglobine de leur myocarde a été établie de la manière suivante : aussitôt après sacrifice de l'animal par piqûre du bulbe suivie de section des vaisseaux du cou, le thorax est ouvert. Une grosse canule est introduite dans la portion ascendante de la crosse de l'aorte et fixée solidement par une ligature. Cette canule est en relation par un tube de caoutchouc avec un récipient contenant une solution isotonique de NaCl à la température de 38 degrés. L'eau salée passe ainsi dans les coronaires et débarrasse le myocarde du sang qu'il contient. Ce lavage est fait à une pression voisine de la pression sanguine.

Constatation sur le cœur isolé. — Dans ces conditions, nous avons vu plusieurs fois le cœur isolé du chien reprendre ses battements rythmés des ventricules et des oreillettes, et ceci chez des animaux n'ayant reçu aucune injection préalable pouvant agir sur le cœur. Nous attirons en passant l'attention sur ce fait qui n'est pas classique, quand on opère, comme nous le faisions, avec une simple solution de NaCl. Nous avons même vu quelquefois les battements continuer longtemps après cessation du lavage et même encore d'une façon rythmique pour la pointe du ventricule séparée par section. Nous ne savons pas exactement à quoi est dû

ce phénomène, nous avons seulement noté que quelques-uns de ces cœurs appartenaient à des animaux anémiques.

Nous avons suivi pour la préparation de l'hémoglobine cardiaque la même technique que celle que nous avons déjà indiquée pour les muscles des membres, ayant aussi tenu compte dans plusieurs de nos examens de la quantité d'hémoglobine rapportée au poids de l'extrait sec du muscle.

Le myocarde contient relativement moins d'hémoglobine que la plupart des autres muscles ; mais il n'existe pas chez un même animal de rapport entre la richesse en hémoglobine du myocarde et celle des autres muscles.

De même que pour les muscles striés ordinaires on trouve, quand on détermine chez des chiens pris au hasard la teneur en hémoglobine du myocarde, des différences individuelles considérables. Nous avons vu pour les muscles des membres que l'âge influait manifestement sur cette teneur, puisque des écarts du simple au double, et même plus grands, peuvent en résulter. Cette influence de l'âge ne nous a pas paru aussi importante pour le myocarde. L'hémoglobinisation de la fibre musculaire paraît plus tôt réalisée pour le myocarde que pour la fibre musculaire striée des muscles des membres.

Nos expériences ayant porté sur quarante-cinq chiens, nous avons pu, en opérant sur un groupe d'animaux de même âge, présentant les apparences de la santé, établir une moyenne colorimétrique de la teneur du myocarde en hémoglobine. Nous avons ensuite cherché dans quelle mesure s'écartait de celle-ci le myocarde de chiens auxquels nous avions fait des saignées abondantes (la moitié de la masse sanguine par exemple). Ces animaux n'ont présenté aucune hypohémoglobinie immédiate. Mais nous avons pu dans quelques cas obtenir une hypohémoglobinie myocardique nette en soumettant des animaux à des saignées répétées, combinées avec un jeûne relatif. Dans ces conditions, nous avons vu l'hémoglobine cardiaque diminuer d'un quart et d'un tiers par rapport au chiffre moyen. Dans ces expériences, la teneur en hémoglobine ne s'est pas trouvée en rapport constant avec le poids de l'extrait sec.

De ces recherches nous pouvons donc conclure à l'existence d'une hypohémoglobinie cardiaque, quelquefois spontanée, mais qu'on réussit à provoquer chez le chien.

Cette hypohémoglobinie cardiaque ne semble pas dépendre directe-

ment ou immédiatement de la richesse sanguine, mais plutôt être sous la dépendance des modifications de l'état général. Elle est indépendante, non proportionnelle à l'hypohémoglobinie des autres muscles.

Elimination d'hémoglobine musculaire par l'urine

Hémoglobinurie d'origine musculaire

(En collaboration avec Ph. Pagniez).

C. R. Acad. des Sciences, **11 août 1902.**

Hémoglobinurie musculaire

(En collaboration avec Ph. Pagniez).

C. R. Acad. des Sciences, **1er décembre 1902.**

Hémoglobinurie musculaire

In *thèse inaug.*, Naud, éd. **1903**, pp. **51-76.**

L'hémoglobine du muscle passe avec une grande facilité à travers le rein et il est possible de dissocier d'une façon évidente le passage de l'une de celui de l'autre.

Les expériences suivantes nous montrent que c'est bien l'hémoglobine du muscle qui passe sans addition d'hémoglobine globulaire :

1° Le suc de muscles de chien, débarrassés de leur sang par le passage de plusieurs litres d'eau salée dans l'aorte abdominale, donne de l'hémoglobinurie par injection intraveineuse de quantité minime (l'extrait de muscle cardiaque ne se comporte pas différemment de celui des autres muscles).

2° Le suc musculaire, débarrassé de son hémoglobine par l'ébullition ou par le noir animal, ne donne plus d'hémoglobinurie.

3° Ce même suc, décoloré et additionné de quantité notable d'hémoglobine globulaire, ne donne pas d'hémoglobinurie.

4° *Muscles rouges et muscles blancs du lapin.* — On sait que le lapin possède des muscles rouges chargés d'hémoglobine et des muscles blancs qui n'en contiennent pas :

a. Le suc de muscles rouges de lapin injecté au chien donne de l'hémoglobinurie ;

b. Le suc des muscles blancs n'en donne pas ;

c. Le suc de muscles blancs, additionné d'hémoglobine globulaire, n'occasionne pas d'hémoglobinurie.

5° La démonstration peut encore être faite par dosage :

a. On fait une injection intraveineuse d'une petite quantité de suc musculaire pur; l'hémoglobinurie apparaît, puis après 1 heure environ l'urine est redevenue normale. On dose au colorimètre la quantité d'hémoglobine qui a passé dans l'urine par rapport à la quantité injectée.

b. Sachant la quantité d'hémoglobine qui a passé en *a*, on injecte exactement la même quantité de suc musculaire que la première fois, mais additionnée d'une forte proportion d'hémoglobine globulaire; on dose de nouveau au colorimètre l'hémoglobine totale qui a traversé le rein, et l'on voit que cette quantité est à peu près identique à celle de *a*.

L'addition d'hémoglobine globulaire n'a modifié en rien l'intensité de l'hémoglobinurie; c'est donc l'hémoglobine du muscle qui a passé seule dans les deux cas.

Si l'on suppose que le passage de l'hémoglobine musculaire est favorisé par une autre substance, il faut admettre que cette dernière est spéciale au muscle et intimement unie à l'hémoglobine du muscle.

Les injections d'extrait de rate, de foie, ne nous ont pas donné d'hémoglobinurie à des doses beaucoup plus fortes que celles du suc musculaire.

Les solutions d'hémoglobine globulaire n'ont occasionné d'hémoglobinurie qu'à de hautes doses $\left(\frac{1}{57}\right.$ du poids du sang environ$\left.\right)$, tandis que des doses comparativement insignifiantes d'hémoglobine musculaire nous ont toujours donné de l'hémoglobinurie.

Hémoglobinurie expérimentale par action directe sur les muscles. — On obtient de l'hémoglobinurie par injection d'eau distillée dans les masses musculaires, alors que des quantités plus considérables injectées dans les veines donnent de l'hémoglobinémie sans hémoglobinurie. Les mêmes résultats comparatifs ont été fournis par des injections de glycérine.

Des contractions fibrillaires des muscles sont apparues dans les deux cas.

M. Lucet, qui depuis plus de 10 ans (1) a constaté chez le cheval des lésions musculaires dans l'hémoglobinurie, nous a envoyé des détails

1. Lucet, *Rec. Méd. vétér.*, 1889. — *Bull Soc. cent. Méd. vétér.*, 1892.

qui confirment absolument notre découverte expérimentale et la pathogénie que nous avons proposée.

Ses observations réunies à nos expériences semblent prouver jusqu'à l'évidence l'existence d'une hémoglobinurie musculaire.

Albuminurie musculaire. — Bastianelli a observé à la suite de la marche des crises d'hémoglobinurie pouvant alterner avec de simples accès d'albuminurie ; Ralfe a publié des faits analogues. Chauffard a vu chez un hémoglobinurique une crise caractéristique dans laquelle il n'y eut que de l'albuminurie. Ces faits permettent de considérer certaines albuminuries de fatigue ou bien *a frigore* comme de même nature que l'hémoglobinurie. Nous rappellerons que dans nos expériences exposées dans ce chapitre, nous avons vu, dans des cas d'hémoglobinurie musculaire, l'albuminurie précéder l'apparition de l'hémoglobine dans l'urine.

Mécanisme de l'hémoglobinurie musculaire. — Mais si l'on conçoit assez facilement que la fatigue puisse, par altération musculaire, faire passer dans la circulation des parties constituantes des muscles, on voit moins bien comment agit le froid, l'une des principales causes des accès d'hémoglobinurie. Or, dans tous les cas où nous avons produit de l'hémoglobinurie par action directe sur le muscle, nous avons vu non seulement de la contracture, mais aussi un tremblement fibrillaire intense. Le tremblement musculaire, constant dans tous les cas d'hémoglobinurie paroxystique, voilà, nous le croyons, le lien entre la sensation de froid et l'apparition de l'hémoglobine dans l'urine, en tenant compte, bien entendu, comme dans toutes les maladies, des prédispositions individuelles.

M. Chauffard (1), dans une expérience intéressante, a reproduit une crise larvée d'hémoglobinurie avec frissons, tremblement et albuminurie, en plongeant simplement la main d'un malade dans l'eau glacée. La main était isolée du reste du corps par une ligature, et M. Chauffard conclut de son expérience à l'influence du système nerveux sur l'hémoglobinurie, sans cependant expliquer le mode d'action. Nous avons ajouté la seconde partie de l'arc réflexe dont la première a été vue par M. Chauffard, et l'arc complet serait le suivant : 1° excitation par le froid transmise aux centres ; 2° transmission de l'excitation des centres aux groupes musculaires et production du tremblement qui, lui-même, occasionne l'hémoglobinurie. »

1. Chauffard, *Soc Méd.*, 14 juin 1895.

III

RECHERCHES SUR L'HÉMOLYSE

A. — ACTION HÉMOLYSANTE ET AGGLUTINANTE DU SÉRUM HUMAIN

D'un pouvoir agglutinant de certains sérums humains pour les globules rouges humains

(En collaboration avec Ph. Pagniez).

Société de Biologie, 2 mars 1901

Variabilité de l'alexine dans les sérums pathologiques. Existence d'une substance antihémolysante dans le sérum humain

(En collaboration avec Ph. Pagniez).

Société de Biologie, 6 juillet 1901

Au sujet d'une sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux

(En collaboration avec Ph. Pagniez).

Société de Biologie, 6 juillet 1901

Alexine et sensibilisatrice dans le sérum et dans quelques liquides pathologiques, leur action sur les globules rouges de l'homme

(En collaboration avec MM. Launois et Pagniez).

Société Méd. des Hôp., 17 janvier 1902

Des substances hémolysantes dans leurs applications à la clinique

(Avec MM. Launois et Pagniez; la même que ci dessus).

Presse Médicale, 22 janvier 1902

Recherches sur les propriétés hémolysantes du sérum humain

(En collaboration avec PH. PAGNIEZ).

Société de Biologie, 17 mai 1902

Recherches sur les propriétés hémolysante et agglutinante du sérum humain

(En collaboration avec PH. PAGNIEZ).

Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1902, vol. X (p. 369 à 399)

Ces recherches découlent du travail de MM. L. Camus et Gley sur le sérum d'anguille (Arch. intern. de Pharmac. et de Thérap., 1898) elles constituent une application des données établies par Belfanti et Carbone en Italie, Bordet et Metchnikoff en France, Ehrlich et Morgenroth en Allemagne.

Elles se divisent en deux groupes : 1° action du sérum humain sur les globules rouges du lapin ; 2° action du sérum humain sur les globules rouges de l'homme.

1° Action du sérum humain sur les globules de lapin

Les globules de lapin ont dans toutes ces recherches été préalablement lavés à l'eau salée physiologique afin d'obtenir des résultats comparables ou d'éviter l'influence possible du plasma.

Nous avons conclu que l'hémolyse est avant tout due à l'alexine (1) et que pratiquement l'intensité de l'hémolyse par un sérum donné peut renseigner sur la quantité d'alexine que contient ce sérum.

Il était intéressant en utilisant les globules de lapin comme réactif d'étudier comparativement l'intensité de pouvoir hémolysant de sérums humains provenant d'individus malades. C'est ce qu'avaient déjà fait

1. Nous avons employé ici le mot alexine (complément ou cytase) au singulier sans avoir voulu préjuger sur l'unité ou la pluralité des alexines qui pouvaient être contenues dans un même sérum, question qui a été très discutée comme on le sait.

Neisser et Dœring. Nous avons fait cette détermination pour 54 sérums en utilisant la technique suivante.

Dans une série de tubes contenant chacun 5 c.c. d'une solution de NaCl à 7 0/00 on verse un nombre progressif de gouttes de sérum (tube N° 1, une goutte, N° 2, deux gouttes, etc.) et dans chacun d'eux une goutte d'émulsion de globules de lapin. Après un séjour à l'étuve de deux heures environ, on note, après centrifugation, avec quelle quantité commence la diffusion de l'hémoglobine et avec quelle quantité la destruction a été totale.

Les malades qui ont fourni ces sérums étaient atteints d'affections très diverses et il résulte de ces recherches :

a) Qu'il n'est pas possible d'établir de rapport entre le degré de l'hémolyse et la nature de la maladie.

b) Qu'avec la technique ci-dessus l'hémolyse totale est obtenue dans des limites qui varient de 2 à 8 gouttes de sérum.

c) Le pouvoir hémolysant persiste pour ainsi dire toujours le même au cours de maladies graves, mortelles.

d) Les variations observées dans l'intensité de l'hémolyse peuvent dépendre dans une certaine mesure de la maladie en cours, puisque nous avons pu chez un même malade relever des différences dans l'intensité du phénomène en faisant des déterminations au cours de la maladie et de la convalescence.

Quelles sont les causes de ces variations dans l'intensité du pouvoir hémolysant du sérum ? Il était naturel de les chercher dans les modifications quantitatives ou qualitatives des leucocytes, puisque tous les auteurs sont d'accord pour faire jouer à ces éléments cellulaires un rôle fondamental, peut-être même exclusif, dans la production de la ou des alexines.

Nous avons pour cela recherché chez 14 malades le degré du pouvoir hémolysant du sérum d'une part, d'autre part la quantité des leucocytes et leurs variétés, en ayant soin de faire ces déterminations en même temps, c'est-à-dire de prélever le sérum aussitôt après l'examen du sang.

Dans onze cas il y a parallélisme net entre l'intensité de l'hémolyse obtenue et le nombre des leucocytes. Les sérums les moins hémolysants sont ceux qui proviennent de sangs pauvres en leucocytes et inversement. De plus, dans tous ces cas, l'équilibre leucocytaire oscille dans les limites qui peuvent être considérées comme normales.

Dans trois cas, par contre, la leucocytose ne s'accompagne pas d'aug-

mentation du pouvoir hémolysant, mais il faut remarquer que cette leucocytose, principalement dans deux cas, porte surtout sur les polynucléaires. Malgré tout, l'interprétation de ces trois cas reste délicate, le nombre absolu, sinon relatif, des mononucléaires étant cependant augmenté ; l'explication se trouve peut-être dans la fièvre élevée que présentaient les malades au moment de l'examen.

De l'ensemble de ces faits, il semble donc qu'on puisse conclure à une relation entre le nombre des leucocytes, plus particulièrement des mononucléaires et l'intensité de l'action hémolysante, ce qui serait conforme à la théorie de M. Metchnikoff sur l'origine de la macrocytase aux dépens des mononucléaires.

Action hémolysante des liquides de pleurésie et d'ascite

La propriété hémolysante pour les globules du lapin se retrouve dans les exsudats pathologiques avec le même caractère fondamental d'être supprimée par le chauffage à 58°, ce qui indique la présence d'alexine dans ces sérosités.

Les recherches que nous avons pu faire et qui ont porté sur des liquides pleuraux et sur des liquides d'ascite, nous ont révélé une grande variabilité dans l'intensité du pouvoir hémolysant. Celui-ci est non seulement très différent d'un individu à un autre, mais encore pour un même épanchement examiné à plusieurs reprises, la quantité d'alexine semblant augmenter quand l'épanchement vieillit.

Alors que, avec la technique que nous avons suivie, certains liquides donnent une hémolyse totale avec 2 gouttes, d'autres ne produisent qu'une faible diffusion d'hémoglobine avec 8 ou 10 gouttes.

Il ne paraît pas y avoir de relation entre l'intensité de l'hémolyse produite et la nature du processus morbide en cours, c'est du moins ce qui ressort de l'étude que nous avons faite dans sept pleurésies tuberculeuses ou simplement suspectes, trois hydrothorax chez des cardiaques ou des brigthiques, quatre pleurésies cancéreuses.

Action antihémolysante du sérum humain

Lorsqu'on ajoute à un sérum une certaine quantité du même sérum chauffé ou même d'un autre sérum chauffé et qu'on étudie ensuite l'intensité de l'hémolyse produite par ce mélange, on constate que celle-ci

est moins forte que l'hémolyse obtenue avec le sérum frais seul. Ce fait a été décrit par Neisser et Dœring, par Paul-Théodor Müller, par nous-mêmes ; il avait déjà été vu avec le sérum d'anguille par MM. L. Camus et Gley dans des recherches restées inédites jusqu'à la publication des nôtres.

2° Action du sérum humain sur les globules humains

Les sérums animaux sont normalement dépourvus d'action sur les globules d'individus de la même espèce. C'est là une loi qui ressort de toutes les expériences accumulées dans ces dernières années sur les agglutinines et les hémolysines naturelles et artificielles.

En injectant à des animaux (des chèvres dans les expériences d'Ehrlich et Morgenroth) du sang préalablement altéré provenant de sujets de la même espèce, on est arrivé à produire d'une façon inconstante des *iso-agglutinines* et des *iso-lysines* douées toutefois d'une faible activité.

Par contre, le sérum humain comme nous l'avons observé peut devenir dans certains cas nettement iso-agglutinant ou iso-lysinant ; des globules humains peuvent être agglutinés ou détruits par le sérum d'autres individus.

Comme ces deux propriétés anormales du sérum peuvent exister isolément, qu'elles diffèrent par leur mode de manifestation, nous scindons en deux parties l'exposé de nos recherches sur ce sujet

Propriété agglutinante

Cette propriété du sérum a été signalée et étudiée par Landsteiner dans quelques maladies graves, par Donath dans la chlorose, par Ascoli, par Lo Monaco et Panichi dans le paludisme, enfin par nous-mêmes dans de nombreuses affections, la tuberculose en particulier.

Des globules humains préalablement lavés et placés dans leur propre sérum restent isolés et gagnent lentement le fond du liquide d'où une simple secousse suffit à les remettre en suspension. Placés dans un autre sérum, plus exactement dans le sérum d'un malade, ces globules peuvent être inattaqués et rester isolés comme dans leur propre sérum, mais ils peuvent aussi être agglutinés et cette propriété du sérum est, d'après nos recherches, loin d être rare chez les malades.

L'agglutinine qui agit dans ces cas résiste comme les agglutinines en général à la chaleur de 58°.

De même encore que les agglutinines globulaires, cette substance ne conserve son pouvoir que dans des dilutions peu étendues, et celui-ci disparaît suivant l'intensité avec des dilutions du 1/5 au 1/10 ou plus quelquefois.

Ce phénomène est-il dû à une agglutinine spécifique, à une substance agissant seulement sur les globules humains ? Pour essayer de résoudre cette question, nous avons cherché si cette agglutinine était différente de celle qui donne au sérum humain la propriété normale d'agglutiner les globules du lapin. Nous avons essayé plusieurs fois de saturer un sérum par les globules de lapin, puis de le faire agir ensuite sur des globules humains. Toujours l'agglutination des globules humains s'est faite aussi bien qu'en employant le même sérum frais.

Il résulte de ces expériences que l'agglutination des globules humains par un sérum est due à une substance indépendante et différente d'autres agglutinines pouvant exister dans ce même sérum (de l'agglutinine qui agit sur les globules du lapin dans l'espèce). Cependant nous avons d'autre part observé un parallélisme très net entre les propriétés agglutinantes d'un même sérum pour les globules humains d'un côté, pour les globules du lapin de l'autre.

Ce n'est pas la même agglutinine qui agit, ce ne sont peut-être pas deux agglutinines entièrement et absolument distinctes ; en tout cas il y aurait parallélisme entre leurs quantités respectives.

Nous avons examiné au point de vue de l'action exercée sur les globules humains le sérum de 105 malades.

D'après cette statistique la propriété d'un sérum d'agglutiner les globules lavés d'un sujet normal n'est pas rare, puisque nous l'avons rencontrée chez 60,9 0/0 des 105 malades dont le sérum a été examiné.

Cette propriété agglutinante très spéciale ne semble guère influencée par l'âge : sur douze malades âgés de plus de 60 ans, nous la trouvons dans la proportion de 7 contre 5, qui ne diffère pas de celle relevée pour les individus plus jeunes.

D'après nos constatations, il n'y a pas de maladie où elle soit absolument constante, ainsi elle se rencontre dans la chlorose, elle y peut aussi faire défaut comme nous l'avons constaté, de même dans la fièvre thyphoïde où elle existait dans trois de nos cas et manquait dans trois autres. Dans la tuberculose on la relève fréquente, puisqu'elle existe dans 71,8 0/0 des cas chez 32 tuberculeux avérés et dans 5 sur 6 chez des sujets suspects

de tuberculose, alors que chez les non tuberculeux *cliniquement* la proportion est seulement de 53,9 0/0.

Les auteurs italiens ont insisté sur la fréquence de la propriété agglutinante dans le paludisme. Nous avons déjà cité les recherches de Lo Monaco et Panichi ; Grixoni, qui a examiné le sang de 130 malades, considère la propriété agglutinante comme presque exclusivement limitée au sang des paludéens. Ces résultats doivent probablement tenir aux conditions du milieu hospitalier dans lesquelles ces observations ont été faites.

Rôle joué par les globules dans le phénomène de l'agglutination

Le sérum d'un malade peut agglutiner énergiquement les globules d'un individu normal et être sans aucune action sur les globules d'un autre malade. C'est là un fait que nous avons constaté bien des fois. Un sérum, agglutinant les globules normaux, est-il capable d'agir sur les globules d'un individu ayant lui-même un sérum agglutinant. Sur huit expériences que nous avons faites avec des sérums et des globules réunissant ces conditions, six fois le résultat a été négatif, deux fois positif, le sérum agglutinant les globules.

Ces réactions sont évidemment régies par des causes qui nous échappent.

Deux sérums, provenant de deux tuberculeux cavitaires, agglutinant tous deux énergiquement les globules normaux sont essayés sur les globules de quatre tuberculeux que nous désignerons par les lettres A. B. C. D. Ces deux sérums se comportent exactement de même : ils agglutinent les globules de A et C, sont sans action sur ceux de B et D.

Pourquoi ces différences entre les sérums et les globules de malades atteints de mêmes lésions ?

Malgré de nombreuses recherches, il nous a été impossibles de percer cette obscurité et d'établir une relation entre telle manière d'être du sérum ou des globules et tel ou tel état (fièvre, amaigrissement, hémorragies, etc.). Il ne semble pas non plus exister de rapport entre la propriété agglutinante et la composition du sang. Un individu peut avoir un sérum très agglutinant, un nombre de globules rouges et blancs normal et un équilibre leucocytaire parfait.

On peut donc simplement dire, d'après notre travail, que les individus

malades se comportent au point de vue du mode de réaction de leur sérum sur leurs globules comme les individus d'une espèce animale vis-à-vis des individus d'une autre espèce.

Ajoutons, en terminant ce chapitre, que nous avons inutilement cherché dans un petit nombre de cas en mélangeant des sérums *la propriété précipitante,* fait qui n'a pas lieu de surprendre celle-ci étant considérée comme propre au sérum des animaux artificiellement préparés par des injections préalables de sérum.

Action iso-lysinante du sérum humain

Le sérum des malades agissant *in vitro* sur les globules d'un autre individu, peut, dans certains cas, amener la destruction des hématies, être hémolysant, iso-lysinant.

Les faits de ce genre, publiés jusqu'à présent, sont encore peu nombreux. Déjà en 1892, Maragliano a signalé que le sérum de quelques malades, des chlorotiques en particulier, pouvait être globulicide et Ascoli a observé l'hémolyse des globules normaux avec le sérum d'un typhique.

Nous-mêmes avons publié plusieurs cas de sérums humains iso-lysinants. Nos recherches dans cette voie ont porté sur 30 sérums et sur 14 liquides pathologiques, 9 pleurésies, 5 ascites.

Si nous résumons ces recherches, nous voyons que sur trente sérums seize détruisaient *in vitro* les globules d'un individu normal (dont deux faiblement). Cinq fois nous avons contrôlé l'action hémolysante en employant des globules d'un deuxième individu normal ; les résultats ont été les mêmes avec des différences seulement dans l'intensité de l'hémolyse obtenue.

On pourrait s'étonner du nombre relativement considérable de sérums iso lysinants que nous avons trouvés, nous ferons remarquer que presque tous les sérums étudiés provenaient de malades atteints d'affections graves et dont le sérum était supposé par nous iso-lysinant.

Sur 15 exsudats pathologiques, cinq étaient hémolysants, trois pleurésies, deux ascites. Trois de ces liquides provenaient de malades dont le sérum fut aussi examiné et qui était également hémolysant.

Dans tous les cas, sans aucune exception, le chauffage préalable à 58° du sérum ou de l'exsudat a fait disparaître la propriété globulicide.

Quelle action exercent sur les globules des malades ces différents liquides hémolysants pour les globules normaux ? *A priori*, le sérum doit être inoffensif pour les globules de même provenance s'il en était autrement, on aurait obtenu déjà par coagulation un sérum laqué. En fait, nous avons pu constater plusieurs fois qu'un sérum très globulicide pour les hématies normales était inoffensif pour ses globules.

De même pour des liquides pleuraux et ascitiques. Il semble donc que ces globules aient acquis une sorte d'immunité. Nous avons déjà signalé des faits du même ordre à propos des sérums iso-agglutinants.

Doit-on attribuer la propriété iso-hémolysante à l'intervention d'une substance nouvelle, d'une iso-sensibilisatrice dont on est en droit de supposer ici l'existence ? Si un liquide, sérum ou exsudat, a perdu ses propriétés par le chauffage à 58° et qu'il contient une iso-sensibilisatrice, on doit pouvoir le réactiver en lui rendant une alexine neuve.

Nos expériences interdisent d'attribuer, à une iso-sensibilisatrice la propriété hémolysante constatée dans ces sérums. On peut cependant dire que l'existence d'une semblable substance n'est pas ici une simple vue de l'esprit, puisque nous avons pu démontrer son existence dans un cas.

Ces liquides (sérums et exsudats), ont, d'autre part, une autre propriété, celle d'exercer lorsqu'ils ont été chauffés une action *anti-hémolysante* très nette.

Lorsqu'on ajoute à un de ces sérums iso-lysinants une certaine quantité du même sérum rendu préalablement inactif par la chaleur, l'hémolyse obtenue est fortement diminuée ou même complètement supprimée.

Pour expliquer ce phénomène : en face de l'hypothèse de l'action d'une anti-hémolysine, nous avons montré que l'action agglutinante du sérum chauffé a pour conséquence de protéger les globules, ceux-ci réunis en bloc offrant à l'alexine une surface d'attaque beaucoup plus petite et pour la même raison ces globules agglutinés résistent plus aux solutions salines hypotoniques.

Rapports du nombre des leucocytes du sang avec le pouvoir hémolysant du sérum.

Nous avons vu à propos de l'hémolyse des globules du lapin qu'il existe des relations étroites entre le nombre des leucocytes, plus exactement des mononucléaires et l'intensité du pouvoir hémolysant.

Il était intéressant de chercher quelle était la composition leucocytaire du sang quand le sérum est iso-hémolysant.

Pour neuf sérums, quatre hémolysant les globules normaux, cinq non hemolysants, nous avons fait un examen du sang et déterminé le chiffre des globules rouges et blancs et les variétés de ces derniers. Il résulte de ces recherches qu'il n'existe pas de rapport entre les variations du nombre des leucocytes ou de leurs variétés et l'existence ou la non existence de la propriété iso-hémolysante.

Il est probable que l'hémolyse produite est due aussi à d'autres substances que les alexines et sensibilisatrices observées dans les sérums des animaux. Ces produits globulicides en circulation peuvent chez des malades être d'origine variée, microbienne, toxique ou autotoxique. Le fait qu'ils sont détruits à 58° permet de penser qu'ils doivent être rangés dans la catégorie des ferments. On sait d'ailleurs, que parmi les lysines d'origine bactérienne, par ex., si certaines résistent à la température de 58° (streptocolysine) d'autres y sont détruites (staphylolysine). Il est probable qu'aucune de ces hypothèses ne doit être exclusive et que parmi les faits que nous avons rapportés de sérums iso-lysinants, tous ne doivent pas être justiciables de la même explication. La dernière hypothèse que nous avons émise, celle de la pluralité des substances globulicides cadrerait bien avec ce que nous savons sur la possibilité du passage dans le milieu sanguin d'une quantité de produits variés d'origine endogène ou exogéae, parmi lesquels il ne serait pas surprenant de rencontrer des substances globulicides.

Nos études sur les sérums iso-lysinants de même que nos recherches sur les sérums iso-agglutinants montrent que la maladie peut réaliser des conditions telles que le sérum d'un individu se comporte vis à-vis des globules rouges d'un individu de même espèce comme si ces deux individus étaient d'espèces différentes. Elles permettent d'attribuer pour unepart au moins les états anémiques à des substances hémolysantes du plasma, mécanisme qui peut d'ailleurs s'associer à des troubles de l'hématopoièse.

Nous avons vu que les globules rouges deviennent immunisés contre les substances nocives qui passent dans le plasma, mais avant que cette immunité ne soit constituée l'hémolyse a pu se faire *in vivo*.

Nous citerons en terminant un fait qui confirme cette conception et met en lumière la marche du processus d'immunisation des globules rouges dans l'organisme.

Un homme atteint de méningite tuberculeuse fournit par ponction lombaire un liquide céphalo-rachidien rose contenant de l'hémoglobine. Or, ce liquide essayé *in vitro* sur les globules de ce malade les détruisait et cette hémolyse ne pouvait être attribuée à une modification isotonique, le liquide chauffé à 58° étant sans action sur les globules. Voici donc un fait où une humeur de l'organisme (normalement sans aucune action sur les globules) contenait une substance hémolysante pour les globules de la circulation générale, c'est-à-dire les globules qui n'avaient pas été en contact avec elle.

Examiné de nouveau quelques jours aprés, ce liquide céphalo-rachidien n'avait plus d'action sur les globules du malade ; il paraît évident que les globules avaient été immunisés par les produits nocifs déversés lentement des méninges dans l'organisme. En effet le sérum du même malade, mis le même jour en présence des globules d'homme normal, les détruisait comme auparavant.

B. — ACTION HÉMOLYSANTE DE L'URINE

Action globulicide de certaines urines et de quelques liquides de l'organisme

(En collaboration avec Ph. Pagniez).

Société de Biologie, **20 octobre 1900.**

Influence de l'alcalinité et de l'acidité sur le pouvoir globulicide des urines

(En collaboration avec Ph. Pagniez).

Société de Biologie, **17 nov. 1900.**

Un cas d'hémoglobinurie au cours d'une néphrite chronique par action hémolysante de l'urine

(En collaboration avec Ph. Pagniez).

Société méd. des Hôp., **26 avril 1901.**

Action globulicide des urines. Hémoglobinurie d'origine urinaire

(En collaboration avec Ph. Pagniez)

Journ. de Physiol., de Path. gén., juillet 1901 (p. 592-599).

Action de l'urine sur l'hémoglobine

(En collaboration avec Ph. Pagniez)

Société de Biol., 26 avril 1902.

Les hémoglobinuries

(In *Thèse, loc. cit.*, p. 77-108)

L'urine est un liquide toxique et les travaux de M. Bouchard ne laissent aucun doute sur ce point.

Mais est-elle toxique pour les globules rouges? Est-elle par un mécanisme quelconque capable de produire l'hémolyse? C'est ce que nous avons démontré en étudiant les principaux facteurs d'hémolyse qui peuvent intervenir.

Influence de la concentration de l'urine ou action osmo-nocive. — L'urine, en dehors de tout effet toxique vrai, se comporte vis-à-vis des globules comme une solution saline et son action est soumise aux lois de l'osmose.

Toutes les urines faiblement concentrées ayant un Δ proche de 0°, les urines des néphrites chroniques par exemples donnent un semblable résultat. Une alimentation peu riche en sels, des boissons abondante produisent des urines peu concentrées et par conséquent osmo-nocives.

Influence de l'acidité de l'urine sur son action globulicide. — L'acidité joue un rôle important dans l'action globulicide de l'urine humaine vis-à-vis des globules de lapin; les globules humains y sont plus résistants, mais peuvent cependant être détruits par les acides de l'urine, tout au moins par l'acide hippurique.

Nous avons essayé successivement l'influence de l'acide *urique*, de l'*urate de soude* sans obtenir de résultats positifs avec les doses de ces corps que l'on trouve d'ordinaire dans l'urine; il est d'ailleurs difficile d'expérimenter avec ces substances peu solubles.

Matières colorantes. — M. Bouchard a montré que les matières colorantes possèdent une action toxique très marquée et nous avons vu également que des urines globulicides pour le sang de lapin perdaient

cette action quand on les décolore par le noir animal. Mais le noir animal peut retenir d'autres parties constituantes des urines, en particulier les acides comme nous l'avons constaté et ce fait empêche de conclure au sujet de l'action des matières colorantes de l'urine sur les globules rouges.

Le phosphate acide de soude nettement destructeur pour les globules du lapin est dépourvu d'action globulicide pour les hématies de l'homme aux doses où il se trouve dans l'urine.

L'acide hippurique est doué d'un pouvoir globulicide manifeste.

C'est un agent destructeur puissant de globules rouges à doses assez faibles. Son action est rapide, la destruction se fait en un quart d'heure et moins, elle n'est pas limitée à la destruction globulaire, mais occasionne encore la disparition de la teinte rose de l'hémoglobine, la solution devenant jaunâtre en même temps que les raies spectroscopiques caractéristiques de l'oxy-hémoglobine vont en disparaissant. On comprend l'importance de ce phénomène, qui peut faire méconnaître, s'il existe avec l'urine, une hémoglobinurie, aussi y reviendrons-nous plus loin.

Action de l'urine additionnée d'acide hippurique. — Cette action de l'acide hippurique peut encore s'observer lorsqu'on ajoute de l'acide hippurique à une urine qui auparavant n'était pas globulicide.

Action globulicide indépendante de l'osmo-nocivité et de l'acidité. — Nous avons trouvé dans quelques cas rares, il est vrai, des urines globulicides pour le sang humain en dehors de toute question d'osmo-nocivité ou d'acidité. Il est facile de se mettre dans l'expérimentation à l'abri de l'influence osmo-nocive en faisant agir l'urine sur les globules rouges dans une solution saline isotonique. Nous avons vu ainsi : l'urine d'une femme atteinte de leucémie être globulicide pour le sang d'homme normal.

Plusieurs fois nous avons vu des urines de malades globulicides pour le sang de lapin être atténuées notablement dans leur action par le chauffage à 56° et l'on est en droit de supposer que dans ces cas il passe dans l'urine des substances hémolysantes analogues aux ferments ou aux alexines.

Action de l'urine sur l'oxy-hémoglobine. — Les principes de l'urine et en particulier l'acide hippurique altérent l'oxy-hémoglobine, font disparaître sa couleur et même ses bandes spectroscopiques caractéristiques. C'est le fait que nous avons mis en évidence, expérimentalement et

cliniquement, indiquant ainsi une cause qui peut faire méconnaître une hémoglobinurie.

Et en fait cette cause d'erreur n'est pas exceptionnelle ; et certains malades ont pendant longtemps de petites hémorragies de l'appareil urinaire qui sont ainsi méconnues.

La *recherche du fer* dans les urines que nous avons pratiquée dans des cas semblables permet de retrouver la preuve de ces hémorragies.

Action globulicide de l'urine in vivo. — Hémoglobinurie urinaire. — L'urine globulicide *in-vitro*, l'est aussi *in-vivo* et quand une hémorragie de l'appareil urinaire (rénale, uretérale, vésicale) permet le contact dans la vessie de globules rouges avec une urine hémolysante ; on n'observe au moment de la miction une hémoglobinurie et non pas une hématurie. Ce fait non démontré jusqu'à nos recherches a été mis par nous en évidence à l'aide de plusieurs observations cliniques et nous a permis d'établir ainsi un nouveau type d'hémoglobinurie, l'*hémoglobinurie urinaire*.

Fausses hémoglobinuries urinaires. — A côté de ce type très net il peut se produire des *fausses hémoglobinuries urinaires* qui sont dûes à des hémorragies des organes génitaux ou du rectum permettant le mélange du sang et d'une urine globulicide au moment de la miction. Dans ce cas l'hémolyse est postérieure à la miction, il y a *fausse hémoglobinurie* car nous avons proposé d'appeler l'hémoglobinurie vraie « pissement d'hémoglobine » par analogie avec l'hématurie qui, comme on le sait, a été appelée pissement de sang.

Hématuries transformées à volonté en hémoglobinuries et hémoglobinuries transformées en hématuries. — J'ai publié dans ma thèse des observations de malades atteints d'hémorragies de l'appareil urinaire chez lesquels j'ai fait apparaître à volonté une hématurie ou une hémoglobinurie.

Il suffit en effet à un malade atteint d'hémoglobinurie par action osmo-nocive de son urine de faire absorber du chlorure de sodium; on augmente ainsi la concentration de son urine et les globules rouges ne sont plus détruits, il y a alors hématurie.

A un malade atteint d'hématurie on fait boire une grande quantité de liquide, l'urine devient osmo-nocive il y a alors hémoglobinurie.

IV

RECHERCHES SUR LE SYSTÈME NERVEUX

Influence de l'excitation du sympathique cervical sur l'ensemble de la réfraction de l'œil.

(En collaboration avec F. Terrien).

Société de Biologie, 24 mai 1902

La skiaskopie, on le sait, permet très rapidement et très simplement la détermination objective de la réfraction. Nous avons étudié avec cette méthode l'état de la réfraction de l'œil après la section et l'excitation du sympathique cervical.

Nos expériences ont porté sur le lapin, sur le chien, sur le chat et sur les lémuriens.

La réfraction de la cornée examinée pendant l'excitation du sympathique avec l'ophtalmomètre de Javal et Schiötz semble diminuer car dans les deux méridiens il y a écartement des deux mires d'un quart de marche environ pendant l'excitation, soit une diminution de réfraction cornéenne de 1/3 de dioptrie.

Nous avons conclu de nos recherches que :

1° L'excitation du sympathique cervical après section donne lieu dans tous les cas à une augmentation de la réfraction de l'œil du côté correspondant. Cette augmentation est légère et varie de 1 dioptrie à 2 d. 50 ;

2° Ce phénomène ne coïncide pas exactement avec la dilatation de la pupille. Il commence un peu après la dilatation et cesse un peu avant que la pupille soit revenue à son état normal.

Méningite cérébro-spinale bénigne à marche cyclique chez des adolescents

(En collaboration avec M. P. E. Launois).

Société médicale des Hôpitaux, 21 juin 1901

Cette communication a trait à des observations de jeunes gens atteints de méningite cérébro-spinale ayant présenté une allure cyclique très particulière en même temps qu'un caractère commun de bénignité.

Contracture fonctionnelle ayant simulé une contracture d'origine pottique, existant depuis 5 mois chez une fillette de 14 ans, guérie en 48 heures par l'isolement

(En collaboration avec Armand-Delille).

Société de Pédiatrie, janvier 1903

Cette observation en dehors de la guérison rapide qui en fait l'intérêt contient quelques indications de la méthode psychothérapique employée chez l'enfant.

Un cas de Zona à topographie rigoureusement radiculaire des 3 premières racines lombaires avec troubles de la sensibilité dans le même territoire

(En collaboration avec Armand Delille)

Société de Neurologie, 6 novembre 1902

Zona à topographie radiculaire. — Lésions des racines postérieures

(En collaboration avec Armand-Delille).

Société de Neurologie, 5 février 1903

Ces recherches cliniques et anatomo pathologiques établissent après les travaux de Head et Campbell, l'existence de Zona caractérisé par des lésions des racines rachidiennes.

Un cas de volumineux cholestéatome du cervelet

(En collaboration avec Armand-Delille).

Société de Neurologie, 6 novembre 1902

Examen cytologique du liquide céphalo-rachidien dans le Tabès

(En collaboration avec P. Armand-Delille).

Société de Neurologie, 5 février 1903

Les très intéressantes recherches de MM. Widal, Sicard et Ravaut ont établi que la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien est de règle dans le tabès.

Nous avons publié plusieurs cas de tabès dans lesquels la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien faisait défaut. Depuis notre travail des exceptions semblables ont été signalés en France et à l'étranger.

Méningisme et puérilisme mental paroxystiques chez une hystérique

(En collaboration avec M. E. Dupré).

Revue Neurologique, n° 13, 15 juillet 1903

Il s'agit d'une malade qui a présenté des signes nets de méningite avec fièvre élevée, céphalée, vomissements, constipation, dissociation du pouls et de la température, strabisme, raie méningitique et de plus signe de Babinski.

Tous ces accidents étaient dus à du méningisme hystérique ; en effet le liquide céphalo-rachidien ne contenait pas d'éléments cellulaires, la guérison fut soudaine et complète ; des stigmates évidents d'hystérie permettaient en outre d'affirmer ce diagnostic.

La guérison fut accompagnée d'un curieux état de régression de la mentalité vers les années d'enfance ou *syndrome de puérilisme mental* déjà décrit par M. Dupré.

Tabès juvénile hérédo-syphilitique et crises gastriques

(En collaboration avec M. Chiray).

Société de neurologie, 3 décembre 1903

V

RECHERCHES SUR LES ACIDES GRAS LEURS RAPPORTS AVEC LA TUBERCULOSE

Propriétés acido-résistantes des acides gras

(En collaboration avec Ph. Pagniez).

Société de Biologie, 23 décembre 1905, t. LIX, p. 701

Parmi les substances extraites du bacille tuberculeux on trouve signalée la présence de cire, de graisse, d'acide gras. Il était intéressant de connaître la manière dont se comportent les acides gras vis-à-vis des colorants et des décolorants habituellement employés en bactériologie.

Les recherches ont porté d'abord sur les acides gras du lin et du coton ; traités par les méthodes d'Ehrlich et de Ziehl ils jouissent des mêmes propriétés que les bacilles tuberculeux. La technique est la suivante : au centre de petits carrés de papier filtre on dépose une goutte soit d'acides gras purs (demi-liquides), soit d'acides gras dissous dans l'éther (acides gras solides). On obtient ainsi une pénétration du papier par les acides gras dans la zone centrale. Ces carrés de papier sont ensuite traités par la méthode d'Ehrlich ou par celle de Ziehl, d'une façon identique à des préparations de bacilles tuberculeux. Quand les manipulations sont terminées et que la décoloration par l'acide nitrique au tiers a été poussée très loin, le centre seul des fragments de papier reste coloré d'une façon intense (violet foncé par l'Ehrlich ; rouge foncé par le Ziehl). La partie périphérique entourant la tache d'acide gras est entièrement décolorée.

Ces réactions se produisent non seulement avec les acides gras de l'huile de coton et de l'huile de lin, mais encore avec ceux de l'huile d'arachide et

avec des acides gras isolés (acides laurique, palmitique, stéarique). Cette acido-résistance est loin d'être aussi nette pour tous les acides gras : l'acide butyrique par exemple a donné un résultat négatif. En comparant entre eux les différents acides gras isolés, on voit que ceux qui présentent le pouvoir acido-résistant le plus marqué sont ceux qui ont le poids moléculaire le plus élevé (les acides en C^{18}, C^{16} par exemple). Au contraire ceux qui ont le poids moléculaire le plus faible (C^{4}, acide butyrique) ne sont pas acido-résistants. Mais peut-être n'y a-t-il là qu'une apparence, car précisément ces derniers sont les plus solubles dans l'eau, les autres l'étant peu ou pas du tout, si bien qu'ils ne laissent pas de traces sur le papier, probablement dissous par les liquides colorants.

La même technique appliquée aux graisses rances, c'est-à-dire acides, donne des résultats positifs. Mais si l'on a soin d'employer des graisses rigoureusement neutres comme nous l'avons fait avec l'huile de coton, l'huile de lin, l'huile d'arachide, l'axonge, on obtient des résultats entièrement négatifs : absence complète d'acido-résistance.

On voit qu'il est possible d'établir des rapprochements frappants entre les acides gras et le bacille tuberculeux au point de vue de leur acido-résistance.

Propriétés acido-résistantes des acides gras du bacille tuberculeux

(En collaboration avec Ph. Pagniez).

Société de Biologie, 23 décembre 1905, t. LIX, p. 701

Nous avons recherché, d'une part, si les acides gras, dont nous avons montré l'existence en grande proportion dans l'éthérine et la chloroformine d'Auclair, peuvent être décelés histo-chimiquement soit au niveau du bacille tuberculeux provenant des cultures, soit au niveau du bacille provenant de l'organisme humain ; nous avons voulu voir, d'autre part, quel rôle jouent ces acides gras dans l'acido-résistance des bacilles.

La méthode suivante devait théoriquement déceler rigoureusement la présence d'acides gras ; elle consiste à faire un savon métallique, et à mettre en évidence le métal de ce savon par sa transformation en sulfure. En effet, si l'on traite suivant la technique que nous avons indiquée dans la note précédente (carrés de papier filtre) des acides gras d'huile végé-

tale par une solution de sous-acétate de plomb, on obtient, après lavage à l'eau et action du sulfhydrate d'ammoniaque, une coloration noire.

Même expérience faite avec des bacilles provenant d'une culture donne des résultats qui ne sont pas aussi satisfaisants ; les agglomérations de bacilles dans ces conditions se teintent en noir, mais les bacilles isolés ne montrent aucune coloration ; il est vraisemblable que ce procédé n'est pas assez sensible pour constituer une réaction appréciable à leur niveau. On a là un phénomène analogue à celui du globule rouge qui, isolé, paraît à peine teinté ou est incolore. En remplaçant dans ces réactions le sous-acétate de plomb par le sous-acétate de cuivre, l'acétate de fer à chaud, on n'obtient pas de meilleurs résultats.

Cette méthode, chimiquement bien définie dans tous ses termes, n'ayant pu nous permettre des conclusions nettes, nous nous sommes adressés à un procédé donné par Benda comme spécifique des acides gras.

Après quelques tâtonnements et plusieurs modifications, nous avons adopté la technique suivante :

1° Bacilles fixés sur lame par la chaleur ;

2° Traiter quelques minutes à chaud (production de vapeurs) par une solution de sous-acétate de cuivre à saturation ;

3° Laver à grande eau ;

4° Traiter à chaud quelques minutes par une solution d'hématoxyline à 1 p. 100. Toute la préparation se colore intensément ;

5° Décoloration par une solution très étendue de ferricyanure de potassium et borax. Les bacilles apparaissent colorés en bleu plus ou moins intense pouvant aller du bleu pâle au noir.

La même technique appliquée à des crachats bacillifères permet également de mettre en évidence des bacilles de Koch. Il est à remarquer que tous les bacilles d'une même préparation ne prennent pas la coloration avec la même intensité. Cette méthode est-elle spécifique des acides gras ? Nous ne saurions l'affirmer. En tout cas, si elle est positive pour le bacille tuberculeux, elle ne lui est pas spéciale.

Il existe heureusement un autre moyen beaucoup plus démonstratif mettant en évidence le rôle des acides gras dans les propriétés acido-résistantes du bacille tuberculeux.

Les bacilles dégraissés, on le sait, ont perdu leur propriété acido-

résistante et celle-ci se retrouve dans les substances extraites en bloc par les solvants, tels que éther, chloroforme. L'éthéro-bacilline, la chloroformo-bacilline donnent la réaction de Ziehl (Auclair).

En employant le procédé que nous avons indiqué plus haut avec l'éthéro-bacilline et la chloroformo-bacilline, nous avons eu des résultats entièrement démonstratifs tant avec le Ziehl, l'Ehrlich, qu'avec le sous-acétate de plomb et le sulfhydrate d'ammoniaque.

Il était indispensable de voir quelles étaient, parmi les substances contenues dans l'éthéro-bacilline, celles qui possèdent l'acido-résistance. Grâce à notre ami Nicloux nous avons pu obtenir d'une part les acides gras libres, d'autre part les graisses neutres de l'éthéro-bacilline. En opérant avec les premiers, nous avons constaté, comme nous le pensions, qu'ils possèdent, traités par les méthodes de Ziehl et d'Ehrlich, la propriété acido-résistante, tandis que les graisses neutres en sont dépourvues.

Du rapprochement de tous ces faits expérimentaux, nous concluerons que des acides gras libres existent au niveau du bacille tuberculeux vivant dans l'organisme et que les propriétés acido-résistantes qui servent à le différencier lui sont données, pour une part au moins, par ces mêmes acides gras.

Acides gras et bacille tuberculeux
(En collaboration avec Ph. Pagniez).
Presse Médicale, n° 9, 30 janvier 1907

Dans cet article est étudié le mécanisme de la colorabilité spéciale du bacille tuberculeux avec, en parallèle, la colorabilité des acides gras. La conclusion, après réponse à quelques critiques, en est que la propriété acido-résistante du bacille tuberculeux doit être attribuée à ses acides gras.

Action destructive de l'éthéro-bacilline pour les globules rouges.
Action empêchante du sérum humain
(En collaboration avec Ph. Pagniez).
Société de Biologie, 26 octobre 1901

Dans ce travail il est démontré que l'éthéro-bacilline (produit extrait à l'aide de l'éther du bacille tuberculeux par Auclair) est hémolysante. Elle

détruit les globules rouges quand ceux-ci se trouvent en contact avec elle. Le sérum sanguin exerce sur l'éthéro-bacilline une action qui neutralise ou atténue son pouvoir hémolysant. Etant donné la quantité importante d'acide gras que renferme l'éthéro-bacilline il est vraisemblable que le sérum neutralise en partie au moins, par son alcalinité l'action de ces acides.

Recherches sur les acides gras. — Lésions expérimentales

(En collaboration avec PH. PAGNIEZ).

C. R. Acad. des Sciences, 6 novembre 1905

Lésions déterminées dans le poumon par les acides gras. Considérations sur la non-spécificité des lésions tuberculeuses

(En collaboration avec PH. PAGNIEZ).

Journal de Physiol. et de Pathol. gén., mai 1906 (p. 480-493)

Parmi les constituants microbiens on sait qu'à l'heure actuelle il importe de dissocier des substances diffusibles ayant une action générale et des substances non diffusibles agissant localement (Prudden et Hodenpyl, Strauss et Gamaleia et travaux d'Auclair sur les poisons locaux du bacille tuberculeux). Parmi les poisons locaux du bacille tuberculeux se trouve une quantité importante d'acides gras.

Les lésions produites au niveau des tissus par les acides gras ont été jusqu'ici peu étudiées. Nous avons entrepris une série de recherches à ce sujet, en utilisant des acides gras de provenances différentes, principalement ceux extraits de l'huile de lin et de l'huile de coton.

L'injection de ces acides sous la peau donne lieu à des lésions irritatives très marquées, aboutissant en quelques heures à une réaction inflammatoire localisée, bientôt suivie de la production d'escarres et d'ulcérations torpides à cicatrisation lente.

L'introduction dans le péritoine détermine une exsudation peu abondante, la production de fausses membranes, l'adhérence des anses intestinales, avec rétraction très accusée des anses grêles et du grand épiploon. Nos recherches ont encore porté sur les méninges et différents organes. Les altérations occasionnées par les acides gras sont variables suivant la dose employée et suivant la date de l'injection. Elles peuvent

être divisées en deux groupes : elles sont soit de l'ordre des destructions et des nécroses, soit de l'ordre des réactions cellulaires et des scléroses. Les lésions sont le plus souvent d'une netteté schématique et il y a là l'indication d'une méthode générale pour l'étude anatomo-pathologique d'un certain nombre de lésions susceptibles d'être reproduites expérimentalement.

Nous avons surtout étudié les lésions déterminées au niveau du poumon. Nos expériences ont été faites sur le chien et sur le lapin.

Les acides gras ont été introduits par deux voies très différentes : la voie aérienne et la voie sanguine.

Nous ne nous occuperons ici que du premier mode d'expérimentation.

A la suite de l'injection, si la dose a été considérable, la mort peut survenir en quelques heures avec congestion œdémateuse, diffuse et intense des poumons.

Après injection de doses plus faibles, nous avons pu observer, chez le chien, l'apparition rapide de toux répétée, d'expectoration sanglante et de signes d'hépatisation pulmonaire, constatables par la percussion et l'auscultation ; il est à remarquer que ces animaux, malgré l'étendue des lésions contrôlées plus tard à l'autopsie, ont toujours conservé les apparences d'un bon état général.

Chez les animaux sacrifiés, l'aspect macroscopique des lésions a été très différent, suivant la durée de la survie et les quantités injectées ; néanmoins, on peut schématiser ainsi les différents aspects que nous avons obtenus.

Les lésions se rencontrent, soit au niveau d'un seul, soit au niveau de deux poumons. Elles atteignent des dimensions très variables, depuis de petits nodules du volume d'un pois, et au-dessous jusqu'à des masses étendues, transformant quelquefois tout un lobe, et même davantage, en un bloc compact. Récentes, les lésions sont représentées par de la congestion, allant en certains points jusqu'à l'hémorragie, de la splénisation, de l'hépatisation véritable. A un stade plus avancé, deux aspects sont surtout intéressants : d'une part, des lésions ulcéreuses ; d'autre part, des noyaux homogènes de coloration gris jaunâtre, d'apparence absolument caséeuse. Quand les lésions sont corticales, la plèvre peut être intéressée, ulcérée même, et, dans ce dernier cas, la cavité pleurale renferme un épanchement.

Nous ne pouvons indiquer ici que quelques-unes des lésions histologiques très complexes qui correspondent à ces différents stades.

Au début on note de l'hépatisation avec réseau fibrineux intra-alvéolaire et, en même temps, des territoires de nécrose plus ou moins étendue du parenchyme pulmonaire, avec hémorragies interstitielles abondantes.

Très rapidement, semble-t-il, se manifeste une réaction vive de l'endothelium alvéolaire et du tissu conjonctif, avec apparition de très nombreuses cellules géantes ayant la forme de plasmodes en certains points; par contre, toute apparence d'organisation cellulaire a disparu, une substance amorphe apparait seule, qui, dans une certaine mesure, rappelle la substance caséeuse qui, comme elle, tout au moins, est une nécrose de coagulation.

Le dernier stade est caractérisé par une prolifération conjonctive considérable ; les bronches sont dilatées par place et transformées en cavités kystiques, rétrécies en d'autres points. Les cavités alvéolaires sont comblées par des cellules endothéliales proliférées et hypertrophiées.

En examinant certaines de nos préparations, on a sous les yeux des images rappelant quelques aspects des lésions de la tuberculose pulmonaire (lésions folliculaires avec parfois cellules géantes, caséification, sclérose), rappelant peut-être davantage les lésions produites par les poisons locaux du bacille tuberculeux, étudiés par Auclair, et principalement celles qui sont dues à la chloroformo-bacilline.

Ceci n'a pas lieu de surprendre quand on fait, ainsi que nous l'avons pratiqué, l'analyse de ces poisons tuberculeux. L'éthéro-bacilline, en effet, dans deux échantillons que nous avons pu examiner, contenait 20,8 et 50,3 pour 100 d'acides gras libres. Un échantillon de chloroformo-bacilline a fourni à l'analyse une proportion de 22,4 pour 100 d'acides gras libres.

En raison de ces faits, il nous paraît vraisemblable d'attribuer aux acides gras d'origine microbienne, en particulier à ceux du bacille tuberculeux, un rôle important dans la production des lésions locales dont ces organismes sont la cause.

Nous devons remarquer en outre que des acides gras d'origine non microbienne, produisent des lésions analogues, dans une certaine mesure, à celles de la tuberculose, preuve nouvelle que la spécificité de l'irritation tuberculeuse n'est pas aussi absolue qu'elle était apparue tout d'abord.

VI

PUBLICATIONS D'OUVRAGES SCIENTIFIQUES

Les hémoglobinuries

(Thèse, Naud édit., Paris, 1903).

Les différentes parties de ce travail sont déjà analysées aux chapitres I, II et III du présent exposé.

Nous n'y reviendrons pas ici.

Voir pour les 3 parties de cet ouvrage :

Hémoglobinurie globulaire, p. 13
Hémoglobinurie musculaire, p. 34
Hémoglobinurie urinaire, p. 48

Isolement et Psychothérapie. Pratique de la rééducation physique et morale

(En collaboration avec Ph. Pagniez)

Volume de 400 pages, Alcan, éditeur, 1904

Cet ouvrage a été élaboré à la Salpêtrière dans le service de notre maître le professeur Dejerine qui a préconisé cette méthode depuis de nombreuses années.

Il comprend trois parties :

1° *Une partie historique.*

Dans cette partie est étudiée l'histoire de l'isolement d'une part, depuis l'antiquité jusqu'à nos jours ; d'autre part l'histoire de la psychothérapie pratiquée par les médecins, les prêtres et les philosophes, les directeurs de conscience et tous ceux qui consciemment ou inconsciemment se

sont servis pour guérir du merveilleux, de l'hypnotisme, de la suggestion, de la persuasion.

2° *Une partie comprenant l'exposé de la méthode thérapeutique basée sur la psycho-physiologie.*

Dans cette partie sont envisagés :

a) L'isolement, ses avantages, le mécanisme de son action, les moyens pratiques de le réaliser.

b) L'action du repos, la cure d'engraissement des névropathes, leur régime estimé en calories.

c) *L'action réciproque du physique sur le moral.*

L'action des phénomènes psychiques sur les sécrétions (sudorale, salivaire, urinaire, intestinale, gastrique, lacrymale) sur le cœur, sur les fibres musculaires lisses (voies biliaires, œsophage, pylore, intestin).

L'action d'arrêt ou inhibitrice des émotions.

L'action de la volonté sur les différentes fonctions. Réaction de la volonté sur elle-même.

Retentissement des différents organes et de leurs troubles sur le cerveau (union intime du cerveau et du reste à l'organisme, rôle de la fatigue, des auto-intoxications, des attitudes du corps sur les représentations mentales).

d) L'*Hypnotisme*, sa nature, ses dangers.

e) *La suggestion, la persuasion* ; proposant après analyse les définitions suivantes : « *la suggestion* est l'acte par lequel une idée bonne ou mauvaise est introduite dans le cerveau d'un individu, sans son contrôle ».

« *La persuasion* est l'ensemble des opérations qui font accepter après contrôle, une idée par le cerveau et provoquent vis-à-vis d'elle un sentiment naissant ».

f) La *confiance*, l'*attention* : l'étude de la nature psycho physiologique de cette dernière, les moyens de la développer, les associations d'idées, etc.

g) *Les moyens pratiques de psychothérapie.*

h) La *rééducation physique*, le pouvoir moteur des images, la *rééducation morale*, l'aboulie, l'attention, etc.

3° Une partie comprenant :

a) 60 observations cliniques à l'appui de la méthode préconisée.

b) Une étude de la prophylaxie des névroses avec considérations sociales sur l'influence du surmenage dans la classe ouvrière.

Un ouvrage de pathologie générale

Cet ouvrage terminé à l'heure actuelle doit paraître fin 1907 (Baillière, édit., en collaboration avec le Dr Henri Claude).

Il comprend quatre parties :

I. — Pathologie générale des cellules.
II. — Pathologie générale des tissus.
III. — Pathologie générale des organes.
IV. — Pathologie générale de l'organisme.

TABLE DES MATIÈRES

II

Recherches sur l'hémoglobine du muscle

III

Recherches sur l'hémolyse

IV

Recherches sur le système nerveux

V

Recherches sur les acides gras. Leurs rapports avec la tuberculose

VI

Publication d'ouvrages scientifiques

IMPRIMERIE SPÉCIALE DE LA LIBRAIRIE G. JACQUES, PARIS.